

IMMUNOLOGIE



Pr. Pierre GALANAUD

Dr. Rissane OURABAH



POUR LE PRATICIEN

IMMUNOLOGIE POUR LE PRATICIEN

Pierre Galanaud

Professeur d'immunologie
à la Faculté de Médecine Paris-Sud
Chef du Service de Médecine interne
à l'Hôpital Antoine Béchère (Clamart),
Directeur de l'Unité 131 de l'INSERM,
Coordonateur de l'Institut Paris-Sud sur les Cytokines.

Rissane Ourabah

Médecin généraliste,
Attaché d'enseignement clinique
à la Faculté de Médecine Paris-Sud,
Attaché à l'Hôpital Antoine Béchère (Clamart).

EDITIONS *LC*
scientifiques &

© BRAIN STORMING SA
122, avenue du Général Leclerc
75014 Paris

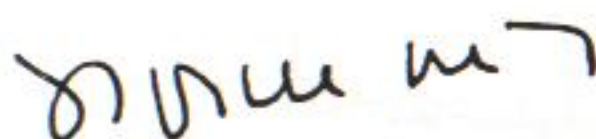
Cet ouvrage est strictement réservé au corps médical. Les informations, idées, conseils et autres éléments figurant dans les articles n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et en aucun cas celle des sociétés dont les produits sont évoqués. Malgré la rigueur de la conception, il se peut que des erreurs se soient glissées. Les auteurs et l'éditeur déclinent toute responsabilité quant aux conséquences qui pourraient en résulter.

Préface

Un médecin généraliste-enseignant et un universitaire ont pris le parti de renouveler l'enseignement théorique de l'immunologie en partant de l'expérience clinique. Si l'immunologie moderne est largement, comme l'endocrinologie et les neuro-sciences, une discipline de communication intercellulaire, ce manuel doit une bonne partie de sa qualité à l'interaction permanente entre les deux auteurs pour sélectionner l'essentiel et l'ancrer fermement à l'expérience quotidienne.

Une autre caractéristique de cet ouvrage est de conjuguer exigence et simplicité. Trop de livres et surtout trop d'articles découragent le médecin par l'abondance des informations qu'ils contiennent et le faible niveau d'intégration. Rien de tel ici, car la présentation didactique se fonde sur les acquis indiscutables de l'immunologie moderne, sélectionnés pour leur valeur explicative et harmonieusement assemblés chaque fois que l'état des connaissances le permet.

Le département de Médecine Générale de la Faculté de Médecine Paris-Sud est né autour de l'Hôpital Antoine Béchère il y a plus de vingt ans, en même temps que l'Unité INSERM 131 et quelques années seulement après la création du service de Médecine Interne de cet hôpital. Ce réseau et les liens d'amitié entre ceux qui le composent restent vivaces et fructueux. Ce livre en est un nouveau témoignage.



*Professeur Jean DORMONT
Chef du Service de Médecine Interne
de l'Hôpital Antoine Béchère
Ancien Doyen de la Faculté de Médecine Paris-Sud*

Remerciements

Les auteurs expriment leurs plus sincères remerciements à tous ceux dont la collaboration a permis la réalisation de cet ouvrage :

Les acteurs de la recherche à l'unité 131 de l'INSERM à Clamart pour leur capacité d'innovation et leur ouverture vers les applications cliniques de l'immunologie, ainsi qu'Odile Boulin et Tuyet Pham pour leur constante disponibilité.

Les différents intervenants du service de Médecine Interne de l'Hôpital Antoine Béchère à Clamart pour leur attachement à un exercice moderne et humain, suivant en cela la voie tracée par le Professeur Jean Dormont.

Les médecins généralistes-enseignants du Département de Médecine Générale de la Faculté de Médecine Paris-Sud pour leur exigence de connaissances qui dépasse la simple mission pédagogique.

Les Docteurs Roger Ducarre, Patrice Marie, Olivier Meyniard et Michel Molinari pour la lecture et la critique avisée du manuscrit.

Les Laboratoires Cassenne pour leur soutien dans l'édition et la diffusion du livre.



P. GALANAUD



R. OURABAH

Préambule

Une situation clinique, en même temps qu'elle conduit le praticien à mener sa démarche diagnostique et thérapeutique, peut stimuler son appétence de connaissance théorique. Le parti pris de cet ouvrage est d'essayer de répondre à ce besoin dans le domaine de l'immunologie selon un cheminement partant de situations de pratique clinique pour aller vers la théorie.

Il ne s'agissait pas de réaliser un traité d'immunologie clinique, mais de concevoir un ouvrage permettant au clinicien de découvrir les progrès récents de l'immunologie fondamentale.

À chaque chapitre correspond une situation clinique familière, qui permet au praticien de situer les notions proposées dans son domaine de connaissance pratique grâce à des clés de correspondance qui sont fournies par le titre «à partir de...» et son sous-titre. La progression dans les connaissances fondamentales est ponctuée d'exemples : ils assurent des réancrages cliniques au lecteur et lui permettent de percevoir les implications pratiques de l'immunologie. Certaines notions plus avancées ou des techniques sont proposées en fin de chapitre.

Il s'agit d'une démarche résolument inverse de celle utilisée dans la pédagogie destinée aux étudiants, qui développe des connaissances théoriques issues de la biologie pour déboucher sur leurs applications pratiques. Dans notre esprit, la connaissance clinique constitue pour le médecin un point de départ tout aussi solide. Et pourquoi cheminer de la clinique vers la biologie ne serait-il pas aussi logique et plus gratifiant ?

Pr. P. GALANAUD, Dr. R. OURABAH

Sommaire

Le système immunitaire et l'immunologie	15
---	----

Le système immunitaire

Le système immunitaire reconnaît des antigènes	15
Le lymphocyte est la cellule chargée de la reconnaissance spécifique de l'antigène	15
Les réponses immunitaires	16
La mémoire immunitaire	17
Le système immunitaire est dispersé dans les organes lymphoïdes	17

L'immunologie

La physiologie de la réponse immunitaire	18
La technologie immunologique	18
L'immunopathologie	19

1 – À partir d'un compte de lymphocytes :

<i>Les cellules du système immunitaire</i>	21
--	----

Les marqueurs lymphocytaires	21
Les populations lymphocytaires sanguines	22
Les monocytes et macrophages	24

2 – À partir d'une adénopathie :

<i>Les organes lymphoïdes</i>	27
-------------------------------	----

D'où viennent les lymphocytes qui circulent dans le sang ?	27
Les organes lymphoïdes périphériques, deuxième étape dans la vie d'un lymphocyte	29
Comment s'élabore la réponse immunitaire au sein du ganglion ?	29
Les autres organes lymphoïdes périphériques	31
Quel est le support cellulaire de cette réponse immunitaire ?	32

3 – À partir d'un pic monoclonal :

<i>Structure et fonctions des immunoglobulines</i>	37
Structure générale des immunoglobulines	38
Les IgG sont constituées de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères	38
Les chaînes lourdes et les chaînes légères comportent une partie constante et une partie variable	39
L'IgG est une molécule bifonctionnelle	40
La liaison de l'anticorps à son antigène dépend de l'adaptation de leurs structures tridimensionnelles	40
Hétérogénéité des immunoglobulines	41
Structure générale des différentes classes d'immunoglobulines	41
Les immunoglobulines de membrane	42
Concentration et métabolisme des immunoglobulines circulantes	42
Les différentes classes d'immunoglobulines ont des propriétés effectrices différentes	42
Evolution des taux d'immunoglobulines sériques après la naissance	44
Mécanisme moléculaires de la production des immunoglobulines	46
Chaque chaîne d'immunoglobuline est codée par deux gènes	46

4 – À partir du sérodiagnostic d'une maladie infectieuse :

<i>La réponse anticorps</i>	49
La réponse anticorps primaire	49
La réponse anticorps secondaire	50
Cas particulier des IgA et des IgE	52
Une exception : les anticorps dits « naturels »	52
Les réactions croisées : une apparente exception à la spécificité des anticorps	53
L'affinité des anticorps est un élément essentiel de leur activité	53
Les anticorps anti-idiotypiques : des anticorps dirigés contre d'autres anticorps	53

5 – À partir d'une intradermo-réaction :

<i>La réponse des lymphocytes T et l'hypersensibilité retardée</i>	59
Reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T	61
Les lymphocytes T utilisent deux types de molécules HLA pour reconnaître les antigènes	62
La présentation de l'antigène aux lymphocytes T	63
Une exception : les superantigènes	65
Activation des lymphocytes T	66
Mécanismes généraux de la réponse lymphocytaire T	66
La présentation de l'antigène aux lymphocytes T4	69

Activation des lymphocytes T8	69
Coopérations cellulaires	70
Les expressions de l'immunité à médiation cellulaire dépendant des lymphocytes T4	70
Les réactions d'hypersensibilité retardée en immunopathologie	72

6 – À partir d'une mononucléose infectieuse :

<i>La réponse des lymphocytes T8 et la cytotoxicité cellulaire</i>	75
--	----

La cytotoxicité restreinte par le complexe majeur d'histocompatibilité (HLA)	76
La cytotoxicité non restreinte par le complexe majeur d'histocompatibilité	76
La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps	77
La cytotoxicité macrophagique	77

7 – À partir d'une vaccination :

<i>Coopération T/B pour la réponse anticorps</i>	79
--	----

Le contact avec l'antigène rend les lymphocytes B réceptifs aux lymphocytes T	79
La coopération T/B s'effectue par contact direct et par l'intermédiaire de cytokines	80
La commutation de classe	81
Antigènes T-indépendants	81
Contrôle de la réponse anticorps	82
Immunogénicité des antigènes	82

8 – À partir d'une hémolyse :

<i>Le complément</i>	85
----------------------------	----

Mécanisme général de l'activation des protéines du complément	85
C3 est le composant central du complément	86
L'activation de C3	86
La voie classique d'activation de C3	86
La voie alterne d'activation de C3	87
Le clivage de C3	88
Les effets biologiques du complément	89
La cytolyse complément-dépendante (transfusion incompatible)	89
L'opsonisation pour la phagocytose (hémolyse auto-immune). Rôles de C3b et C3bi	90
C3a et C5a ont un rôle dans l'inflammation	90
Place du système complément dans la réponse immunitaire	90

9 – À partir d'un typage HLA :

Les groupes HLA

Définition des gènes et des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)	94
Les gènes du CMH et les antigènes correspondants sont regroupés en deux classes	94
Expression tissulaire des antigènes HLA	94
Polymorphisme du CMH	95
Structure et fonction des antigènes HLA	95
Les groupes HLA	96
Phénotype et génotype HLA	97
Typage pour les antigènes de classe I	97
Typage pour les antigènes de classe II	98
Typage moléculaire	98
Rôle biologique des produits du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ..	98
Le rejet des greffes	98
L'éducation des lymphocytes T et la « restriction » par les antigènes d'histocompatibilité	99
CMH et contrôle génétique de la réponse immunitaire	99
HLA et maladies	100

10 – À partir d'une greffe :

Les greffes

Les lois génétiques du rejet des greffes	103
Mécanismes immunologiques du rejet des greffes	105
Les facteurs de succès des greffes allogéniques	106

11 – À partir d'une réaction allergique :

Mécanismes des réactions d'hypersensibilité

Les mécanismes des réactions d'hypersensibilité	111
Les hypersensibilités liées aux anticorps IgE	112
Les hypersensibilités liées aux anticorps IgG et IgM	115
L'hypersensibilité retardée	116
Les hypersensibilités par cytotoxicité cellulaire	116

12 – À partir d'une maladie auto-immune :

Tolérance immunitaire et auto-immunité

La tolérance immunitaire	120
Les mécanismes de la tolérance immunitaire	121

Rupture de la tolérance au soi et auto-immunité	122
Hétérogénéité des maladies auto-immunes	124

13 – À partir d'une infection :

<i>Mécanismes de défense contre les principaux germes</i>	127
---	-----

Bactéries à développement extra-cellulaire	128
Bactéries à développement intra-cellulaire	128
Virus	129
Mycoses	129
Parasites	130
Comment l'organisme choisit les réponses adaptées à l'agresseur	130
Comment potentialiser la réponse immunitaire	132
Cytokines et traitements anti-infectieux	133

14 – À partir d'un déficit immunitaire :

<i>Les déficits des systèmes de défense</i>	135
---	-----

Les déficits lymphocytaires primitifs	136
Anomalies de l'immunité humorale	136
Déficits combinés sévères	137
Défaut de la synthèse des molécules HLA	138
Déficit thymique	138
Anomalies partielles des lignées T et B	139
Déficit des cellules phagocytaires	139
Déficits du complément	140
Déficit immunitaire des splénectomisés	140
Déficits lymphocytaires secondaires	141
Déficits de l'immunité humorale	141
Déficits de l'immunité cellulaire	142

15 – À partir d'une séropositivité pour le VIH :

<i>Immunologie du SIDA</i>	143
----------------------------------	-----

VIH et lymphocytes T4	144
Données virologiques	144
Les protéines du VIH	144
Les lymphocytes T4	144
L'infection des lymphocytes T4 et le cycle du VIH	145
Latence ou expression du VIH	147
La réponse immunitaire anti-VIH	148
Destruction des lymphocytes T4	148

Le déficit immunitaire	149
Le mécanisme des infections	150
Les autres conséquences de l'infection par le VIH	150
Le VIH infecte d'autres cellules que le lymphocyte T4	150
Une activité immunitaire est associée à l'immunodépression	150
Les tumeurs au cours de la maladie VIH	151
Les manifestations associées au virus d'Epstein-Barr	152
L'encéphalopathie due au VIH	152
La néphropathie VIH	152
Les manifestations générales	152
Dynamique de l'équilibre hôte/virus et évolution de la maladie	153
La pénétration du VIH dans l'organisme	153
La phase d'équilibre	154
La rupture de l'équilibre au profit du virus	154
Le stade avancé de la maladie	155
Les stades de la maladie et la définition du SIDA	156
Suivi immunologique du patient séropositif	159
Immunologie et thérapeutique de la maladie VIH	162
L'infection primaire	162
Les infections opportunistes	163
Les manifestations d'hyperactivité immunologique	163
Les tumeurs	163
Les vaccinations	163

16 – À partir d'une lymphoprolifération :

<i>Les affections malignes de la lignée lymphoïde</i>	165
---	-----

Une leucémie lymphoïde chronique	165
Une leucémie aiguë lymphoblastique	166
Une gammapathie monoclonale	167
Les lymphomes non hodgkiniens	167
La maladie de Hodgkin	168
Un lymphome à tropisme cutané	168
Une leucémie à LGL	169
Lymphoprolifération T et virus	169
Lymphoprolifération B et infections bactériennes	169

Glossaire	171
------------------------	-----

Le système immunitaire et l'immunologie

LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

Le système immunitaire est chargé de la défense contre les agents extérieurs et de l'élimination des substances étrangères à l'organisme. L'introduction dans l'organisme d'un agent extérieur entraîne une réponse spécifique. Elle est générée par le système immunitaire (réponse immunitaire), spécifique et dirigée de façon très sélective contre l'agent extérieur ou la substance étrangère en cause.

LE SYSTÈME IMMUNITAIRE RECONNAÎT DES ANTIGÈNES

On appelle antigène toute substance reconnue par le système immunitaire. Un antigène peut correspondre à un agent pathogène (bactérie, virus), à une cellule externe à l'organisme (cellules d'un organe greffé, cellules sanguines transfusées), à une substance quelconque (sérum antivenimeux d'origine animale, médicament). La spécificité de cette reconnaissance est extrêmement précise : le système immunitaire peut distinguer, par exemple, deux protéines qui ne diffèrent que par un seul acide aminé.

LE LYMPHOCYTE EST LA CELLULE CHARGÉE DE LA RECONNAISSANCE SPÉCIFIQUE DE L'ANTIGÈNE

Les lymphocytes, et ce sont les seules cellules à pouvoir le faire, reconnaissent spécifiquement les antigènes en synthétisant et en exprimant à leur surface des

récepteurs pour ces antigènes. Chaque lymphocyte ne reconnaît qu'un seul antigène ; l'ensemble des lymphocytes du corps humain (2×10^{12}) permet de reconnaître l'ensemble des antigènes : c'est le répertoire du système immunitaire. Un antigène, en se liant avec les lymphocytes qui le reconnaissent, va les activer et déclencher une réponse spécifique.

LES RÉPONSES IMMUNITAIRES

Il existe deux grands types de réponse immunitaire : l'immunité humorale et l'immunité cellulaire.

L'immunité humorale

Elle repose sur la production d'anticorps qui circulent dans le sang et se lient spécifiquement à l'antigène qu'ils reconnaissent. Les anticorps sont des glycoprotéines appartenant à la famille des immunoglobulines (Ig). On les désigne sous le nom d'immunoglobulines lorsqu'on ne considère pas leur spécificité (par exemple pour décrire leur structure générale), et plutôt sous le nom d'anticorps lorsqu'on fait référence à l'antigène qu'ils reconnaissent. Les immunoglobulines du sérum se répartissent en quatre classes : IgG, IgM, IgA et IgE. La fixation des anticorps sur l'antigène déclenche une série de mécanismes qui entraînent l'élimination de celui-ci. Les acteurs cellulaires de l'immunité humorale sont les lymphocytes de la lignée B qui répondent à l'antigène en se différenciant en plasmocytes producteurs d'anticorps.

L'immunité à médiation cellulaire

Elle repose sur l'interaction entre les lymphocytes de la lignée T et d'autres cellules de l'organisme qui leur présentent l'antigène.

Ces deux types de réponse immunitaire sont complémentaires et déclenchés simultanément. Ainsi un agent pathogène induit à la fois une production d'anticorps et une réponse à médiation cellulaire, toutes deux spécifiques de cet agent pathogène. Néanmoins, l'une ou l'autre des réponses immunitaires prédomine selon la nature de l'agent pathogène (virus, bactéries de différents types, parasites uni ou pluricellulaires). Une bonne adaptation du type de réponse prédominante est une condition essentielle de succès de la réponse immunitaire.

Il n'y a pas de différence morphologique entre les lymphocytes B et les lymphocytes T.

En revanche, ils diffèrent par leur façon de reconnaître l'antigène, la nature de leur récepteur pour cet antigène et la nature de leur réponse immunitaire :

- La reconnaissance de l'antigène : le lymphocyte B reconnaît directement l'antigène alors que le lymphocyte T ne peut le faire qu'à la surface de la cellule présentatrice d'antigène.
- La nature du récepteur : le récepteur de l'antigène pour le lymphocyte B est une immunoglobuline de membrane, celui du lymphocyte T est le TCR (T cell receptor).

- La nature de la réponse : le lymphocyte B se transforme en plasmocyte, cellule sécrétrice qui produit des anticorps, c'est-à-dire exporte l'immunoglobuline qu'il utilisait comme récepteur de membrane. Le lymphocyte T répond à l'antigène en conservant sa morphologie lymphoïde ; il dicte ses ordres à la cellule présentatrice qu'il peut, selon les cas, activer ou détruire.

	Reconnaissance	Récepteur	Réponse
Lymphocyte B	Directe	Immunoglobuline de membrane	Production d'anticorps
Lymphocyte T	Sur une cellule présentatrice	TCR	Modification de la cellule présentatrice

LA MÉMOIRE IMMUNITAIRE

Elle est une des caractéristiques essentielles de la réponse immunitaire. Le contact avec un antigène A induit non seulement une réponse immunitaire anti-A (réponse primaire), mais également une mémoire immunitaire. Lors d'un deuxième contact avec l'antigène, la réponse anti-A sera plus efficace (réponse secondaire). La mémoire immunitaire persiste pendant de nombreuses années, parfois toute la vie de l'individu. Elle est spécifique de l'antigène rencontré, vis-à-vis duquel on dit que le sujet est préimmunisé. Elle est due à la production, lors de la réponse primaire, de lymphocytes spéciaux, à longue durée de vie, les lymphocytes à mémoire. La réponse secondaire se différencie de la réponse primaire par son apparition plus rapide après le contact avec l'antigène, par la quantité plus importante d'anticorps produits, et surtout par l'affinité plus importante de ces anticorps pour l'antigène.

LE SYSTÈME IMMUNITAIRE EST DISPERSÉ DANS LES ORGANES LYMPHOÏDES

Les cellules du système immunitaire sont dérivées des cellules souches de la moelle osseuse et peuvent être regroupées en deux grandes catégories : les cellules de la lignée lymphoïde (lymphocytes, plasmocytes) et les cellules accessoires (monocytes, cellules spécialisées dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes). Elles se renouvellent en permanence. Sur le plan anatomique, le système immunitaire a deux caractéristiques essentielles : il est dispersé au sein des organes lymphoïdes et il y a une circulation permanente des cellules entre les organes lymphoïdes.

Cette particularité présente un double intérêt :

- Permettre les interactions cellulaires nécessaires à la maturation des cellules lymphoïdes, puis à la réponse immunitaire.
- Donner aux cellules arrivées à maturité une plus grande probabilité de rencontrer un antigène introduit dans l'organisme.

L'IMMUNOLOGIE

L'immunologie couvre trois grands domaines :

LA PHYSIOLOGIE DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

Les progrès considérables accomplis à partir des années quatre-vingt permettent d'ores et déjà de répondre au moins partiellement à des questions qui n'ont commencé à se poser qu'au début des années soixante-dix.

- Comment les lymphocytes reconnaissent-ils l'antigène ?
- Par quels processus l'organisme peut-il modifier le patrimoine génétique des lymphocytes, pour leur permettre de s'équiper d'un récepteur original pour l'antigène qu'ils seront chargés de reconnaître ?
- Comment éviter que cette modification du patrimoine génétique, qui n'est permise qu'à la lignée lymphoïde, ne conduise avec une fréquence trop élevée à des transformations tumorales, ou à des lymphocytes agressifs pour l'organisme lui-même ?
- Lorsqu'un lymphocyte entre en contact avec son antigène, quelles interactions moléculaires et cellulaires (coopérations cellulaires) permettent le développement d'une réponse immunitaire ?
- Comment orienter cette réponse immunitaire dans la direction la plus adaptée à la nature de l'agent agresseur ?
- Comment éviter des réponses trop importantes ou prolongées au-delà de l'élimination de l'agresseur, nocives pour l'organisme ?

LA TECHNOLOGIE IMMUNOLOGIQUE

Elle est essentiellement basée sur la production et l'utilisation des anticorps. Ses possibilités sont amplifiées par l'utilisation conjointe de la biologie moléculaire et d'appareillages optiques modernes.

- On peut actuellement produire, en quantité illimitée, des anticorps monoclonaux spécifiques d'à peu près toutes les molécules connues ; il en sera probablement de même pour celles qui restent à découvrir.

- Toute molécule ou cellule contre laquelle on possède un anticorps spécifique peut être identifiée, dosée, isolée dans une solution, localisée sur une coupe de tissu...

L'IMMUNOPATHOLOGIE

On peut observer trois types de pathologies immunitaires : les déficits immunitaires, les maladies liées à une activité excessive ou mal orientée du système immunitaire (hypersensibilités, maladies auto-immunes), les proliférations des cellules lymphoïdes (lymphoproliférations).

Les déficits immunitaires

Ils constituent un groupe d'affections hétérogènes, à l'image même de la complexité du système immunitaire. Les premiers déficits immunitaires, affections rares, ont permis de décrypter la dualité des populations lymphocytaires en lymphocytes B et T et de comprendre quels types de réponses immunitaires l'organisme utilise pour éliminer les différents agents pathogènes.

L'émergence du SIDA a fait que tout médecin est susceptible de prendre en charge un patient immunodéficient. De façon frappante, cette émergence a été contemporaine des progrès accomplis par l'immunologie au cours des quinze dernières années, et elle a donné une impulsion sans précédent aux recherches sur les interactions entre virus et système immunitaire.

Les déficits immunitaires rares n'échappent pas à ce mouvement. La connaissance du déficit en adénosine-désaminase (une forme de déficit lymphocytaire génétique) a été à l'origine de la mise au point de nouvelles chimiothérapies. C'est dans cette maladie qu'ont été réalisées les premières thérapies géniques chez l'être humain (réinjection de lymphocytes T transfectés par le gène en cause).

Les hypersensibilités et les maladies auto-immunes

Les hypersensibilités (maladies liées à une réponse immunitaire excessive vis-à-vis d'un agent extérieur) et les maladies auto-immunes (maladies liées à une réponse immunitaire vis-à-vis d'un constituant de l'organisme lui-même) entraînent, avec les greffes, des situations où le médecin cherche à diminuer la réponse immunitaire, ou à pallier ses conséquences. Les progrès de l'immunologie offrent des perspectives de prévention et de traitement plus efficaces et moins agressives. Ce sont par exemple :

- Les progrès de la génétique, et notamment celle du système HLA, pour comprendre les susceptibilités individuelles.
- Les perspectives ouvertes par les cytokines et les anti-cytokines de réorienter des réponses immunitaires déséquilibrées, plutôt que de déprimer globalement l'activité du système immunitaire.
- Une compréhension plus précise du phénomène de tolérance immunitaire qui pourrait permettre des traitements spécifiques, non inducteurs d'immunodéficience

globale, cause majeure de mortalité par infection opportuniste chez les greffés, les patients atteints de maladies auto-immunes graves, voire d'asthme corticodépendant.

Les lymphoproliférations

Elles peuvent être considérées comme la contrepartie pour la plasticité du tissu lymphoïde dont les cellules doivent pouvoir : modifier leur génome pour acquérir un récepteur pour l'antigène, proliférer massivement lors de l'introduction de celui-ci dans l'organisme, exprimer des molécules qui permettent une survie cellulaire inhabituelle pour devenir les gardiens de la mémoire immunitaire. Les lymphoproliférations constituent des tumeurs originales à de nombreux égards :

- Tous les lymphocytes d'une même tumeur possèdent le même récepteur pour l'antigène (ils sont monoclonaux) puisqu'ils appartiennent à une population (le clone) descendant d'une même cellule-mère, au sein de laquelle s'est produite la transformation tumorale. C'est l'utilisation de cette propriété qui permet de produire des anticorps monoclonaux, à partir de myélomes de souris.
- Les cellules tumorales sont acteurs aussi bien que cibles du système de défense de l'organisme. A ce titre, elles peuvent rester sensibles à certains signaux physiologiques, ce qui ouvre des perspectives thérapeutiques autres que la chimiothérapie ou la radiothérapie.
- Des virus lymphotropes (EBV, HTLV, VIH) sont impliqués directement ou indirectement dans la genèse de certaines lymphoproliférations.

Les progrès de l'immunologie moderne dépassent le champ des maladies du système immunitaire. Les réponses immunitaires spécifiques sont étroitement connectées aux mécanismes de défense non spécifique (phagocytose par granulocytes neutrophiles et macrophages, interférons, inflammations locales et générales...) et à l'hématopoïèse (qui alimente le système immunitaire en leucocytes). Ainsi, des molécules de membrane ou des cytokines utilisées au cours de la réponse immunitaire jouent-elles un rôle critique dans les pathologies inflammatoires, la cachexie et l'anémie associées aux cancers, le choc septique, la cicatrisation, la fibrose, la sténose secondaire après angioplastie coronaire...

1 - À partir d'un compte de lymphocytes

Les cellules du système immunitaire

L'élément essentiel de la surveillance biologique d'un patient séropositif pour le VIH est le compte des lymphocytes T4, qui permet de mesurer la proportion de cette sous-population de lymphocytes T au sein de l'ensemble des lymphocytes circulants.

Les lymphocytes, dont seuls ceux du sang circulant sont aisément prélevables, fournissent des informations indirectes sur l'état fonctionnel du système lymphoïde. L'apparente identité morphologique des 1 500 à 4 000 lymphocytes retrouvés dans une numération normale masque une hétérogénéité considérable que l'on peut caractériser à l'aide de marqueurs.

LES MARQUEURS LYMPHOCYTAIRES

Ils correspondent à des molécules, reconnues par des anticorps monoclonaux, présentes à la surface de certaines populations de lymphocytes et essentielles à l'exercice de leurs fonctions respectives. La connaissance de ces marqueurs permet, certes de reconnaître les lymphocytes entre eux, mais surtout de rechercher de nouvelles méthodes de modulation de leurs fonctions. Une nomenclature internatio-

nale des marqueurs lymphocytaires a été établie dans les années quatre-vingt, sur la notion de « CD » (clusters de différenciation). Le dernier atelier international, en 1993, a répertorié 130 CD ; certains d'entre eux sont entrés dans le domaine de la clinique courante.

LES POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES SANGUINES

Il existe trois grandes populations de lymphocytes : les lymphocytes T, les lymphocytes B, les lymphocytes NK.

Lymphocytes totaux.	1500 à 4000/ mm ³	
Lymphocytes B.	10 %	Ig de membrane, CD 20
Lymphocytes T.	70 %	CD 3
Lymphocytes T4.	60 % des T (plus de 500/mm ³)	CD 4
Lymphocytes T8.	40 % des T	CD 8
Lymphocytes « nuls ».	moins de 10 %	

Fig. 1-1 : Les lymphocytes du sang périphérique et leurs marqueurs

Les lymphocytes T

Ils sont le support de l'immunité à médiation cellulaire. Ils sont majoritaires, et représentent 60 à 80 % des lymphocytes du sang circulant. Leur caractéristique est de posséder un récepteur pour l'antigène constitué par la molécule TCR (« T cell receptor »). Ils possèdent le marqueur CD3 qui correspond à une série de molécules toujours associées au TCR, puisqu'elles servent à informer la cellule lorsque l'antigène s'est fixé sur le TCR. Ainsi, détecter CD3 sur une cellule revient à y détecter le TCR, donc à affirmer la nature T de cette cellule.

Un anticorps monoclonal anti-CD3 (Orthoclone OKT3®) est utilisé pour prévenir les crises de rejet des greffes. En se fixant sur la molécule CD3, il inactive l'ensemble des lymphocytes T, qui sont les acteurs essentiels du rejet.

Les lymphocytes T se répartissent entre les deux sous-populations classiques T4 et T8, avec 60 % de T4 et 40 % de T8, soit un rapport T4/T8 de 1,5

- Les lymphocytes T4 sont reconnaissables par le marqueur CD4 ; ce sont les chefs d'orchestre des réponses immunitaires, qu'ils dirigent par l'intermédiaire de médiateurs de type cytokines appelés interleukines.

La molécule CD4 est utilisée par le VIH pour se fixer sélectivement aux lymphocytes T4, première étape de leur infection.

- Les lymphocytes T8 sont reconnaissables par le marqueur CD8 ; ils sont chargés de l'élimination des cellules déviantes (infectées par un virus, tumorales, cellules de greffe incompatible), qu'ils détruisent en se transformant en cellules cytotoxiques spécifiques.

Les lymphocytes B

Ils sont le support de l'immunité humorale. Ils représentent 10 % des lymphocytes du sang circulant. Leur caractéristique est de posséder un récepteur pour l'antigène constitué d'une immunoglobuline de membrane. S'y associe un complexe de transmission du signal antigénique (jouant un rôle comparable à celui du CD3 pour le lymphocyte T), de connaissance récente et donc non utilisé pour caractériser les lymphocytes B.

Les principaux marqueurs des lymphocytes B sont CD19 et CD20.

La molécule CD21, également présente sur les lymphocytes B, est utilisée par le virus d'Epstein-Barr (EBV) pour infecter ces cellules.

Les lymphocytes NK

Ils ne peuvent pas exercer de fonction impliquant une reconnaissance spécifique car ils ne possèdent pas de récepteur pour l'antigène. Également appelés non-T/non-B (ou « nuls »), ils représentent environ 10 % des lymphocytes du sang circulant. Ils constituent une première ligne de défense, complémentaire des lymphocytes T8. En effet, ils sont capables, sans avoir besoin d'une activation préalable, de tuer les cellules infectées par un virus et les cellules tumorales : c'est la fonction NK (pour « natural killer »). A la différence de la cytotoxicité T8, la cytotoxicité NK est non spécifique et immédiate. Les lymphocytes NK peuvent détruire une cellule infectée par n'importe quel virus, dès l'infection. A l'inverse, les lymphocytes T8 détruisent exclusivement les cellules infectées par le virus qu'ils sont chargés d'éliminer ; ce processus spécifique est plus efficace, mais il demande 5 à 8 jours pour s'établir. C'est pendant ces quelques jours que les lymphocytes NK jouent leur rôle de première ligne de défense. Les lymphocytes NK n'ont pas de marqueurs spécifiques et on les caractérise par l'absence des marqueurs T ou B présentés ci-dessus,

et par la présence concomitante de molécules comme CD57, CD2 (également présent sur les lymphocytes T), CD16...

Les lymphocytes NK ont une morphologie particulière ; ce sont de grands lymphocytes contenant des granules (accumulation de matériel permettant la cytotoxicité cellulaire), appelés LGL (pour « large granular lymphocytes »). Ces cellules correspondent aux cellules mononucléées bleutées du syndrome mononucléosique. Leur présence dans le sang traduit en général une infection virale aiguë.

LES MONOCYTES ET MACROPHAGES

Les monocytes sanguins sont des cellules en transit entre leur site de production dans la moelle osseuse et les tissus où ils se différencient en macrophages. Les macrophages sont des cellules ubiquitaires présentes dans l'ensemble du tissu conjonctif, dans les séreuses, dans les alvéoles pulmonaires ; dans certains tissus les macrophages se spécialisent pour devenir des cellules de Kupffer dans le foie, des cellules microgliales dans le système nerveux central...

Les macrophages ont les propriétés suivantes :

- Phagocytose, et ils participent, au même titre que les polynucléaires neutrophiles, aux défenses non spécifiques.
- Présentation de l'antigène aux lymphocytes T.
- Production de cytokines qui interviennent dans les réponses immunitaires, dans l'inflammation et dans l'hématopoïèse.

Ce sont donc des cellules charnières qui participent à la fois aux défenses non spécifiques (indépendantes de la réponse immunitaire) et aux réponses immunitaires. Dans le cadre des réponses immunitaires, elles interviennent lors de la réponse déclenchée par l'antigène et, à la phase effectrice de celle-ci, pour le détruire. (fig 1-2)

Méthode et indication du compte de lymphocytes.

Le compte de lymphocytes est effectué sur un prélèvement de sang hépariné. Les différentes populations lymphocytaires sont marquées à l'aide d'anticorps monoclonaux liés à un fluorochrome (fig 1-3). La suspension de cellules est analysée à l'aide d'un cytofluoromètre : il s'agit d'un appareil qui mesure la fluorescence de chaque cellule. On peut donc connaître le pourcentage de lymphocytes ayant fixé l'anticorps, donc

	Fonction élémentaire	Reconnaissance de l'antigène	Place dans le système de défense
Lymphocytes B	Production des anti- corps.	Tous les antigènes.	Élimination de tout antigène par l'intermé- diaire du complément et des polynucléaires et macrophages.
Lymphocytes T4	Production de cyto- kines.	Reconnaissance à la surface des cellules pré- sentatrices des anti- gènes provenant de l'extérieur.	Aide pour les réponses B et T8. Activation des macro- phages.
Lymphocytes T8	Destruction des cel- lules déviantes.	Reconnaissance à la surface des cellules cibles des antigènes d'origine intracellu- laire.	Destruction spécifique mais retardée de cel- lules infectées par les virus, de cellules tumo- rales ou de greffes.
Cellules NK	Destruction des cel- lules déviantes.	Pas de reconnaissance spécifique d'antigène (la fonction NK s'exerce sur toute cel- lule infectée ou tumo- rale).	Première ligne de défense pour la des- truction de cellules infectées par les virus, de cellules tumorales ou de greffes.
Macrophages	Phagocytose. Présentation de l'anti- gène. Production de cyto- kines.	Pas de reconnaissance spécifique d'antigène (ils phagocytent l'en- semble des micro-orga- nismes).	Destruction de germes à développement intra- cellulaire. Déclenchement et entretien des réponses immunitaires et inflammatoires.

Fig. 1-2 : La répartition des rôles

positifs pour le marqueur correspondant. Ce pourcentage est comparé au nombre absolu de lymphocytes, obtenu par une numération formule sanguine classique réalisée en parallèle.

Les appareils actuels permettent d'analyser plusieurs marqueurs à la fois, de quantifier le marquage individuel de chaque lymphocyte et de cibler cette analyse sur des cellules de taille et de morphologie particulières (fig 1-4).

- Les deux principales indications du compte de lymphocytes sont :
- La surveillance des sujets séropositifs pour le VIH (on recherche une diminution des lymphocytes T4).
 - Le typage des leucémies (recherche d'une augmentation d'une population lymphocytaire homogène).

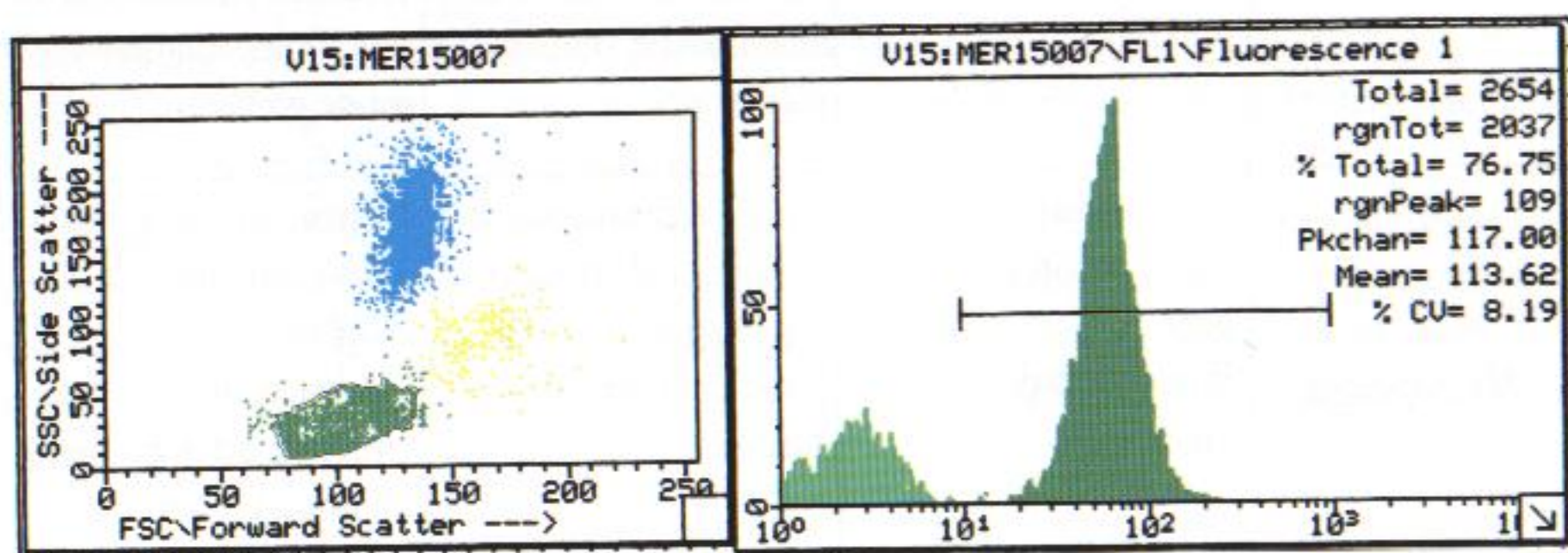
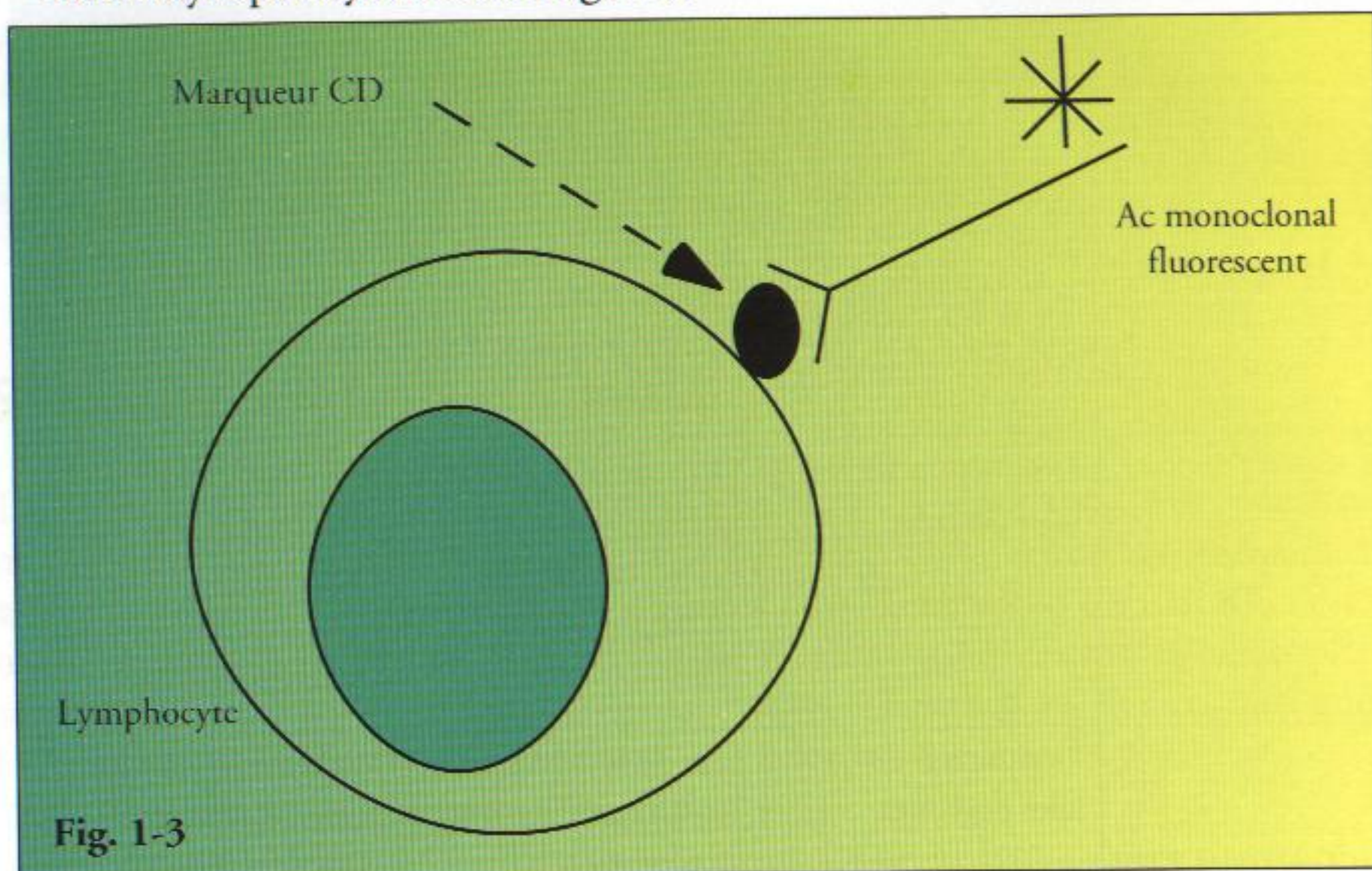


Fig. 1-4

Nuages des leucocytes
(en fausses couleurs) :
Bleu = polynucléaires,
Jaune = monocytes,
Vert = lymphocytes.

Ciblage de l'analyse sur
les lymphocytes (nuage cerné
sur le diagramme de gauche)
Vert : pic des lymphocytes
marqués par anti-CD3 (qui
représentent 76,75 % des 2 654
lymphocytes).
Vert clair : pic des lymphocytes
non marqués.

2 - À partir d'une adénopathie

Les organes lymphoïdes

L'adénopathie traduit l'accumulation de cellules lymphoïdes en un ou plusieurs sites de l'organisme. Cette accumulation peut refléter une tumeur du système lymphoïde (lymphoprolifération) ou une réponse immunitaire.

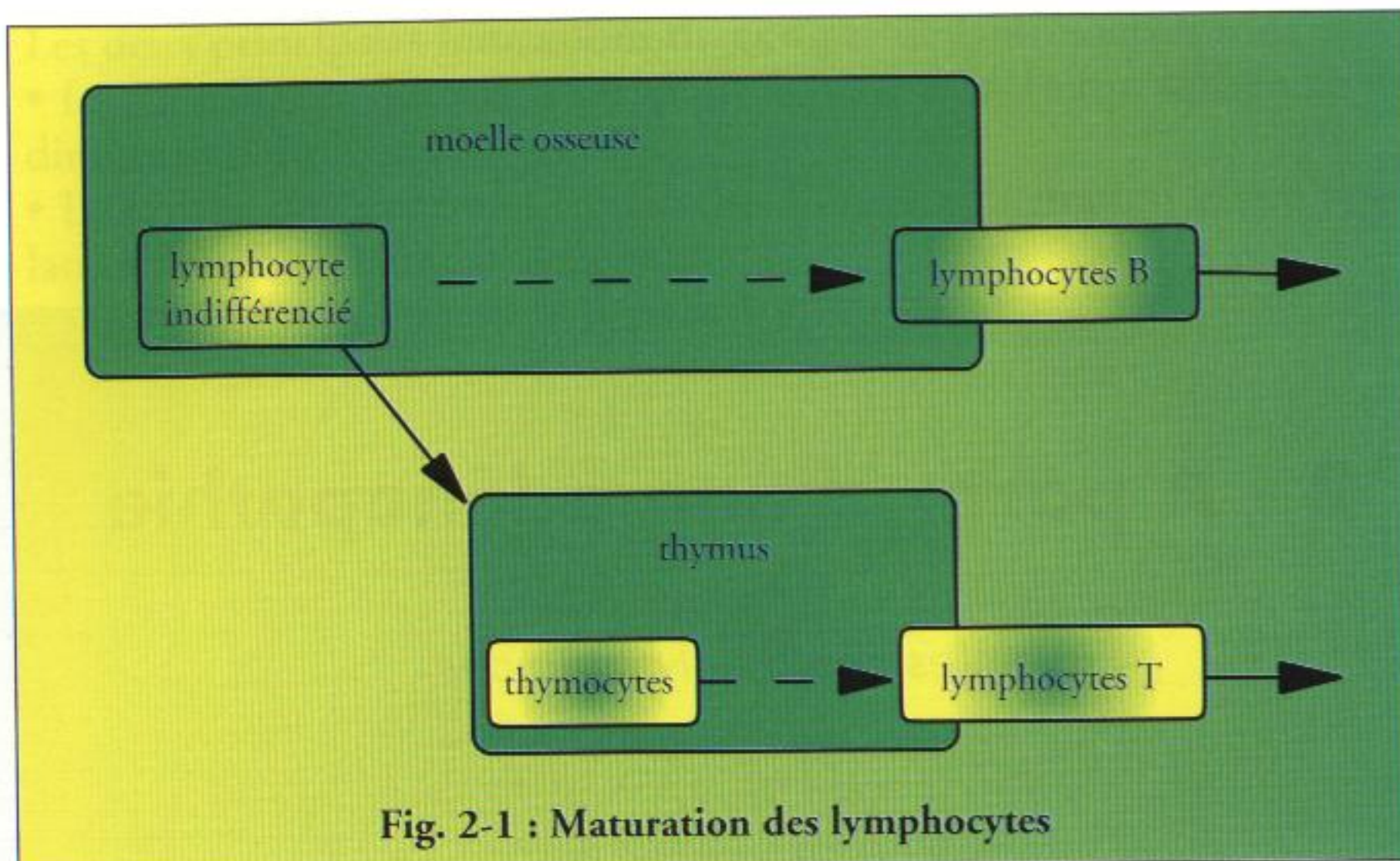
Dans ce chapitre, nous nous limiterons aux réponses immunitaires. Cette réponse peut être déclenchée par une maladie infectieuse ou immunologique (maladie auto-immune, hypersensibilité). L'adénopathie satellite des tumeurs non lymphoïdes traduit à la fois l'envahissement tumoral du ganglion et la réponse immunitaire antitumorale qui s'y développe.

Les ganglions constituent l'un des compartiments du système lymphoïde périphérique, alimenté en permanence par un flux de lymphocytes produit au sein des organes lymphoïdes centraux.

D'OÙ VIENNENT LES LYMPHOCYTES QUI CIRCULENT DANS LE SANG ?

Les lymphocytes sont en renouvellement permanent et sont produits à partir des cellules souches pluripotentes de la moelle osseuse (fig 2-1). Leur production se fait par l'intermédiaire d'un précurseur commun avec la lignée myélo-monocytaire ; chez le fœtus, dans le foie, puis au cours de l'existence, dans la moelle osseuse.

Chaque lymphocyte doit alors devenir mature au sein d'un organe lymphoïde central. L'événement essentiel de cette maturation est l'acquisition d'un récepteur pour l'antigène.



La maturation des lymphocytes dans les organes lymphoïdes centraux survient à l'abri de tout contact avec les antigènes exogènes. Celle des lymphocytes B a lieu dans la moelle osseuse chez les mammifères : B comme bone-marrow (moelle osseuse). Les lymphocytes T migrent vers le thymus pour leur maturation : T comme thymus. Les mécanismes de maturation des lymphocytes T dans le thymus sont mieux connus. Chez l'embryon, l'ébauche thymique est d'abord purement épithéliale, puis est colonisée par des lymphocytes, le thymus devenant un organe lympho-épithélial. Les lymphocytes thymiques (ou thymocytes) subissent une intense prolifération et environ 90 % d'entre eux disparaissent sur place. Les survivants acquièrent la capacité de réagir à l'antigène et quittent alors le thymus pour les organes lymphoïdes périphériques. Cette production de lymphocytes T à partir du thymus est surtout importante entre la naissance et la puberté. Par la suite le thymus s'atrophie et la production de lymphocytes T diminue. Néanmoins, la capacité fonctionnelle du système immunitaire est conservée, grâce aux lymphocytes T à longue durée de vie (parfois plusieurs dizaines d'années).

En résumé

Au cours de leur passage dans les organes lymphoïdes centraux, les lymphocytes acquièrent deux caractéristiques essentielles :

- Ils deviennent capables de reconnaître un antigène et d'y répondre.
- Ils se différencient irréversiblement en populations distinctes : lymphocytes B et lymphocytes T et, parmi ceux-ci, en lymphocytes T4 et en lymphocytes T8.

A l'issue de cette étape de maturation, les lymphocytes gagnent les organes lymphoïdes périphériques, où ils pourront entrer en contact avec l'antigène qu'ils savent reconnaître et participeront aux réponses immunitaires. Le sang constitue un com-

partiment de transit entre ces deux étapes, mais également un site de recirculation des lymphocytes matures entre les différents organes lymphoïdes périphériques et les différentes parties de l'organisme.

LES ORGANES LYMPHOÏDES PÉRIPHÉRIQUES, DEUXIÈME ÉTAPE DANS LA VIE D'UN LYMPHOCYTE

Les lymphocytes arrivés à maturité, donc capables de répondre à un antigène, sont, au sein des organes lymphoïdes périphériques, à l'affût de cet antigène. En cas de rencontre avec celui-ci, ils prolifèrent et continuent à se différencier. C'est donc au sein du système lymphoïde périphérique que s'élabore la réponse immunitaire.

Les lymphocytes passent des organes lymphoïdes centraux aux organes lymphoïdes périphériques en transitant par le sang. Ensuite, certains d'entre eux continuent à circuler entre les différents organes lymphoïdes périphériques, qu'ils quittent par le système lymphatique et le canal thoracique, et qu'ils regagnent par le sang. Cette circulation cellulaire favorise les interactions entre les différentes populations lymphocytaires et augmente la probabilité de rencontre entre les antigènes et les lymphocytes.

En outre, certains lymphocytes matures quittent les organes lymphoïdes périphériques, pour regagner la moelle osseuse. La proportion de lymphocytes matures présents dans celle-ci est très faible, mais leur nombre absolu n'est pas négligeable en raison de l'importance du compartiment médullaire.

Sur le plan clinique, cela explique que lors des greffes de moelle, les lymphocytes T médullaires du donneur puissent provoquer une réaction greffon contre hôte. De la même manière, une moelle normale contient une petite proportion (jusqu'à quelques %) de plasmocytes.

COMMENT S'ÉLABORE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE AU SEIN DU GANGLION ?

Le degré de développement des ganglions est donc très variable selon l'intensité des stimulations antigéniques qui s'exercent dans la région du corps qu'ils drainent. Lors du développement d'une adénopathie satellite au cours d'une infection cutanée, des cellules spécialisées de la peau (cellules présentatrices de l'antigène) migrent vers le ganglion en y apportant des fragments de l'antigène et s'y fixent. Elles stimulent des lymphocytes T ganglionnaires qui prolifèrent et produisent des cytokines (interleukines). Celles-ci permettent l'auto-amplification de la réaction et l'hypertrophie ganglionnaire. Cette réponse des lymphocytes T a lieu dans la zone para-corticale du ganglion (fig 2-2). Elle est en général associée à une stimulation des lymphocytes B qui prolifèrent dans un autre compartiment ganglionnaire : les follicules lymphoïdes (fig 2-2). Certains lymphocytes activés par l'antigène émigrent vers d'autres organes lymphoïdes pour élargir la réponse à l'ensemble de l'organisme.

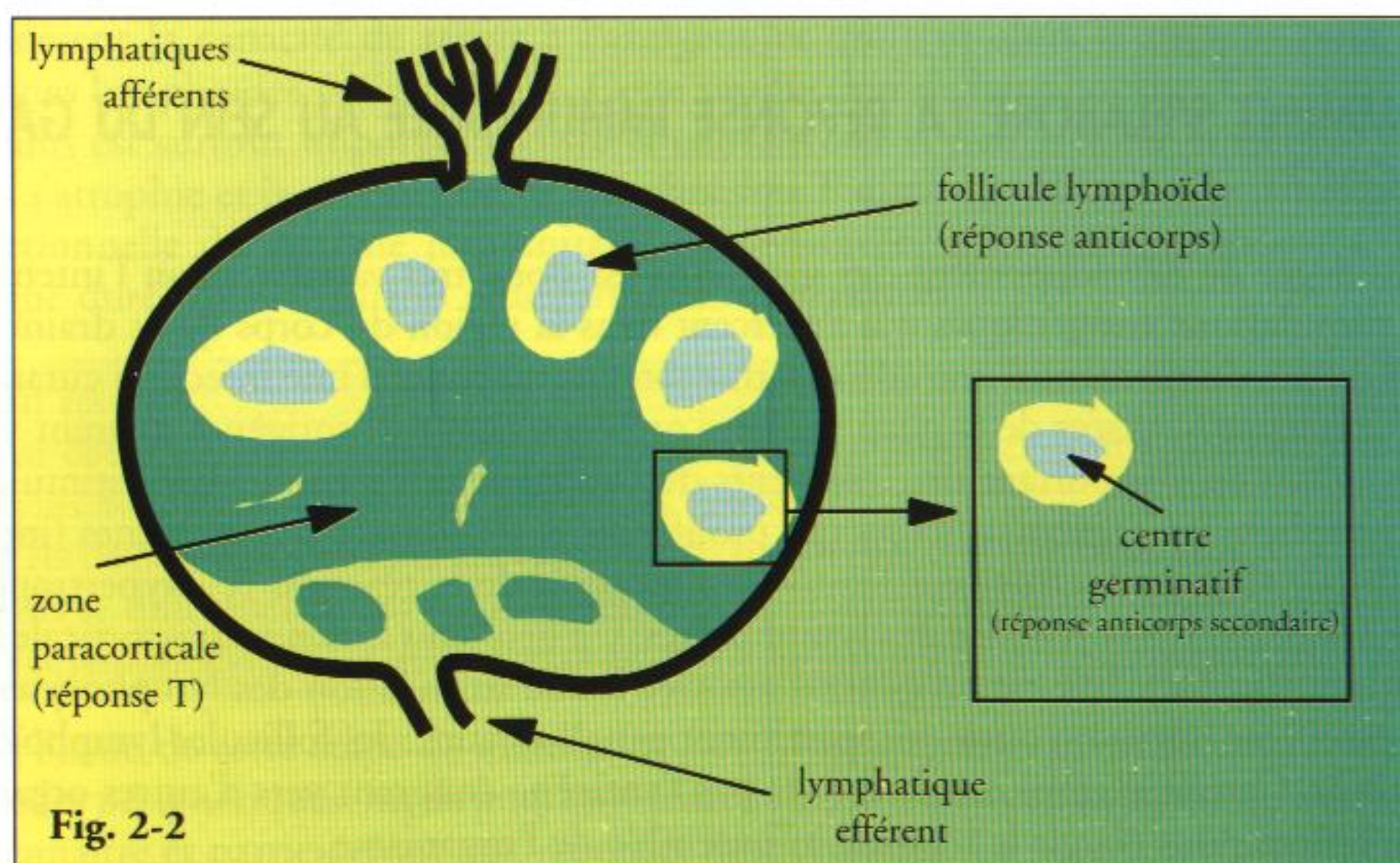
Au cours de cette réponse, les lymphocytes T et B entrent en contact avec l'antigène selon des processus différents.

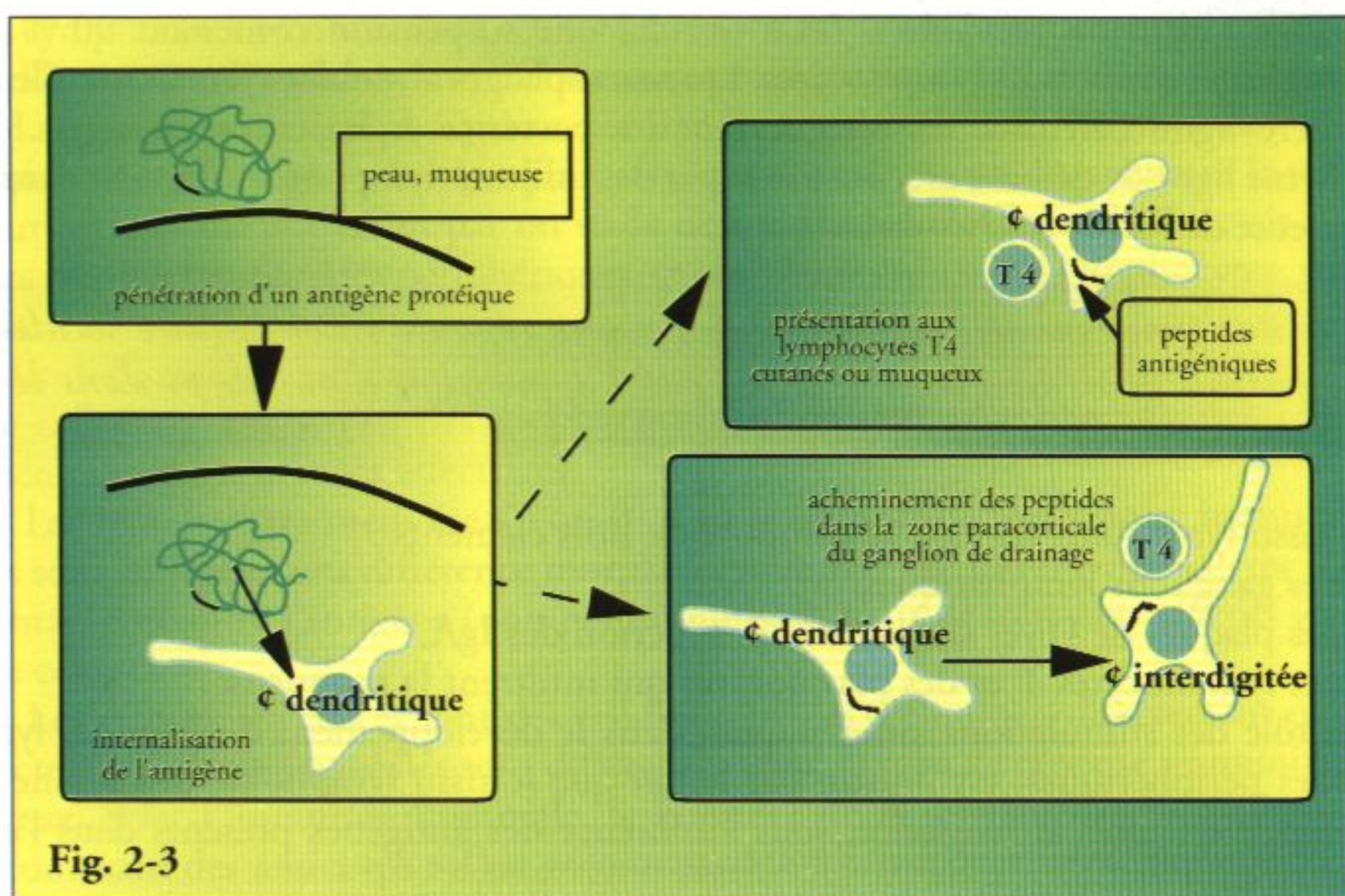
- L'antigène est acheminé aux lymphocytes T du ganglion grâce à une migration de cellules présentatrices d'antigène (fig 2-3). Lorsqu'un antigène pénètre par voie cutanée ou muqueuse, il est pris en charge par des cellules présentatrices localisées dans la peau et dans les muqueuses : ce sont les cellules de Langerhans. Elles migrent alors vers le ganglion de drainage en emmenant l'antigène avec elles. Une fois parvenues dans le ganglion, elles se transforment en cellules dendritiques interdigitées qui présentent l'antigène aux lymphocytes T.

Les traitements corticoïdes, y compris sous forme d'application topique, entraînent une diminution du nombre des cellules de Langerhans. Cela contribue à l'efficacité des dermo-corticoïdes dans les dermites allergiques de contact.

- Au cours des réponses anticorps secondaires, les follicules lymphoïdes se différencient en follicules secondaires, avec un centre germinatif, siège d'une importante prolifération cellulaire, où s'effectue l'augmentation d'affinité des anticorps. L'antigène est acheminé dans le centre germinatif (fig 2-2) sous forme de complexes antigène-anticorps. C'est la partie antigène de ces complexes qui est présentée aux lymphocytes B par des cellules présentatrices d'antigène spécialisées, les cellules folliculaires dendritiques.

Après une infection, l'antigène peut persister pendant des années à la surface des cellules folliculaires dendritiques, ce qui explique la persis-





tance d'une production d'anticorps, de classe IgG (anticorps résiduels, indicatifs d'une infection ancienne). Le même phénomène se produit après une vaccination (à condition que les injections de rappel aient été effectuées) et permet de disposer d'un titre suffisant d'anticorps protecteurs.

Les cellules présentatrices jouent un rôle au cours de l'infection par le VIH. Les cellules de Langerhans peuvent être infectées et disséminent le virus depuis les muqueuses jusqu'aux organes lymphoïdes. Les cellules folliculaires dendritiques concentrent le VIH (associé aux anticorps anti-VIH) dans les follicules lymphoïdes, ce qui facilite probablement sa multiplication ainsi que la destruction du tissu lymphoïde.

LES AUTRES ORGANES LYMPHOÏDES PÉRIPHÉRIQUES

Les autres organes lymphoïdes périphériques sont les amygdales, le système lymphoïde respiratoire, le tissu lymphoïde digestif et la rate.

- Les amygdales sont des organes lymphoïdes annexés au pharynx, situation privilégiée de contact avec les bactéries et les virus.

Lors des infections répétées, en particulier chez l'enfant, l'hypertrophie amygdalienne au départ bénéfique peut se révéler néfaste.

- Le système lymphoïde respiratoire est en partie accessible par le lavage broncho-alvéolaire ; ainsi on recueille à l'état normal une suspension contenant 90 % de macrophages et 10 % de lymphocytes. Les macrophages alvéolaires jouent un rôle de première ligne défensive en phagocytant les bactéries et les corps étrangers. La deuxième ligne de défense est constituée par des infiltrats lymphoïdes siégeant dans la muqueuse de l'arbre trachéo-bronchique.

Les antigènes inhalés peuvent induire une réponse immunitaire locale et parfois générale qui se traduit par l'apparition d'anticorps dans le sérum.

- Le tissu lymphoïde digestif se compose de trois éléments :
 - . des ganglions lymphatiques,
 - . des plaques de Peyer sièges de la production des IgA,
 - . des lymphocytes T et des plasmocytes qui infiltrent la muqueuse.

Le rôle des stimulations antigéniques, dans le développement des organes lymphoïdes périphériques, est illustré par le fait que le tissu lymphoïde digestif ne se développe qu'après la naissance, sous l'influence des antigènes présents dans l'alimentation.

Chez le nourrisson les diarrhées en rapport avec une intolérance aux protéines du lait de vache sont le reflet d'une hypersensibilité siégeant au niveau du système lymphoïde intestinal. Cette hyperactivité est caricaturale dans l'intolérance au gluten.

La façon la plus habituelle de rencontrer les germes est la voie muqueuse, aérienne ou digestive. Dans la majorité des cas, les germes ne dépassent pas la barrière muqueuse ; ils n'en induisent pas moins une réponse immunitaire générale par le biais de leurs produits de dégradation. Toutefois si la barrière muqueuse est dépassée, ils peuvent être arrêtés dans les ganglions satellites régionaux.

Le foie et la rate constituent des filtres supplémentaires.

- Le foie, par l'intermédiaire de son système réticulo-endothélial (cellules de Kupffer), arrête les endotoxines et les bactéries notamment d'origine digestive.
- La rate capte les antigènes véhiculés par le sang, ce qui permet à la fois leur phagocytose par des cellules de type macrophagique et l'induction de réponses immunitaires au sein des cellules lymphoïdes qu'elle renferme. Elle est particulièrement importante pour la défense vis-à-vis du pneumocoque.

QUEL EST LE SUPPORT CELLULAIRE DE CETTE RÉPONSE IMMUNITAIRE ?

On peut considérer le lymphocyte comme une cellule au repos destinée à répondre à un antigène donné : cette spécificité est déterminée à l'avance, avant tout contact

avec l'antigène. Lorsqu'un antigène (bactérie par exemple) pénètre dans l'organisme, les lymphocytes reconnaissant cet antigène sont activés spécifiquement (fig 2-4).

L'activation lymphocytaire entraîne une prolifération et une différenciation :

- La prolifération lymphocytaire permet l'accroissement du nombre des cellules répondant à l'antigène. Les lymphocytes, qui se multiplient, augmentent la taille de leur cytoplasme et passent par un stade de lymphoblaste. Ceux-ci, observés au sein des organes lymphoïdes périphériques, ou dans une culture de lymphocytes, signalent l'activation des lymphocytes.
- La différenciation permet au lymphocyte activé de donner naissance à deux types de cellules ayant acquis des propriétés fonctionnelles nouvelles, des lymphocytes mémoire et des cellules effectrices.

Les lymphocytes mémoire (T ou B) sont le support de la mémoire immunitaire. Ils sont au repos, sans différence morphologique avec les autres lymphocytes n'ayant jamais rencontré l'antigène (non préimmunisés), mais ils sont plus réactifs vis-à-vis de celui-ci.

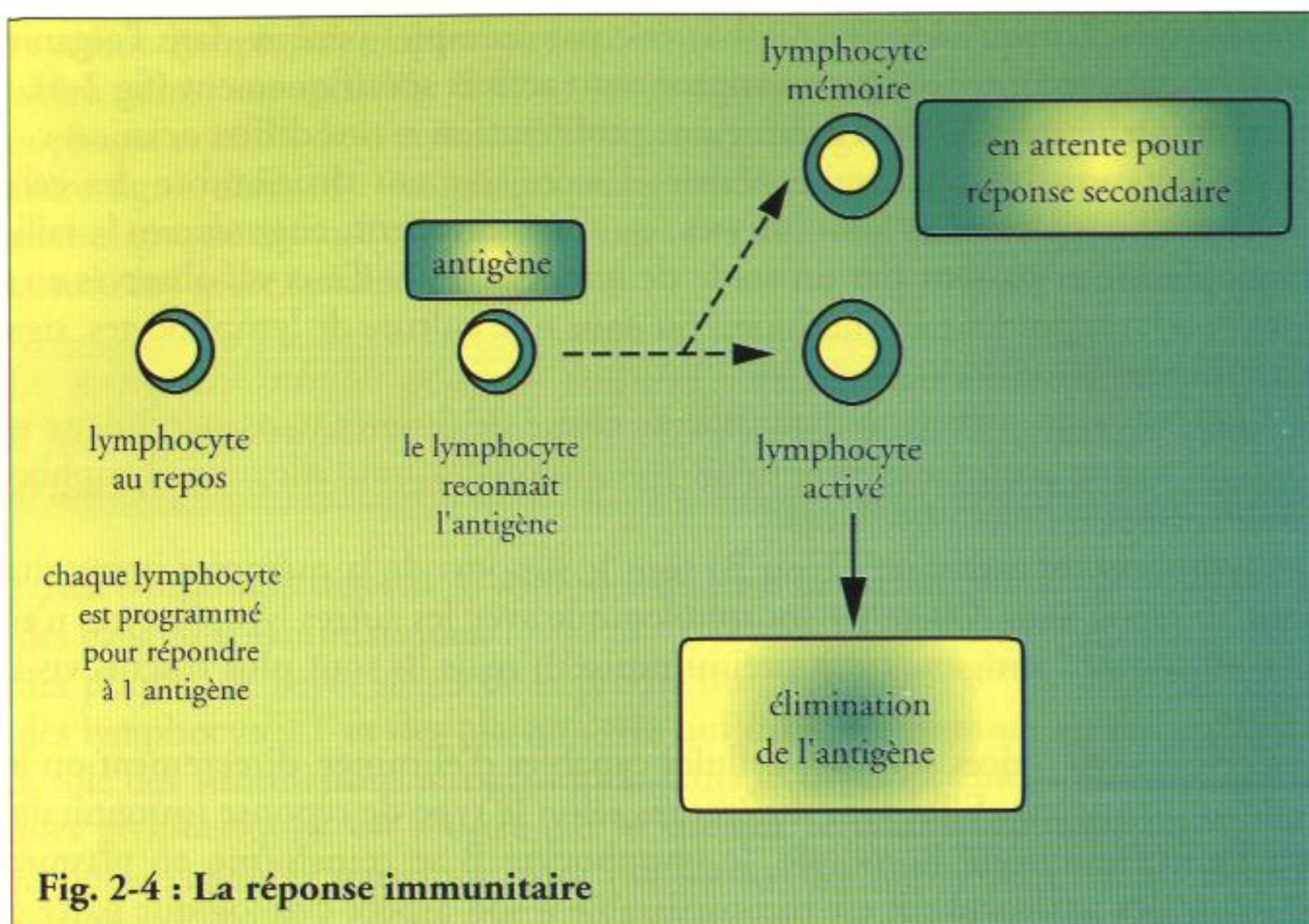
Les cellules effectrices sont des cellules capables d'éliminer, directement ou indirectement, l'antigène. Elles sont différentes selon le type de réponse immunitaire en cause. Pour l'immunité humorale, le lymphocyte B se transforme en plasmocyte produisant des anticorps ; il est reconnaissable à son aspect cytologique parce qu'il contient des immunoglobulines intracytoplasmiques en cours de sécrétion. Les anticorps produits ont une spécificité identique à celle du récepteur (IgM de membrane) du lymphocyte B précurseur de la réponse. Pour l'immunité à médiation cellulaire, la cellule effectrice est un lymphocyte T, sans différence morphologique avec le lymphocyte T au repos, mais ayant acquis la capacité de détruire l'antigène.

On appelle clone l'ensemble des descendants d'une même cellule. Lorsqu'il quitte les organes lymphoïdes centraux, chaque lymphocyte mature possède la capacité de reconnaître un antigène particulier. La descendance de ce lymphocyte, continuera à reconnaître le même antigène et constitue donc un clone.

Si chaque clone reconnaît un antigène donné, chaque antigène est reconnu par de multiples clones. Ceci pour deux raisons :

- D'une part, les récepteurs pour l'antigène, présents sur les lymphocytes (et les sites anticorps des anticorps) peuvent reconnaître des structures relativement petites : 6 ou 7 aminoacides sur une protéine, 5 ou 6 oses sur un polysaccharide. Ces structures sont appelées déterminants antigéniques ou épitopes. Les antigènes usuels (macromolécules et a fortiori microbes) sont en réalité des mosaïques de déterminants antigéniques.
- D'autre part, un même déterminant antigénique est reconnu par de nombreux clones. En effet, c'est la complémentarité dans l'espace entre l'antigène et le récepteur qui permet la reconnaissance. Ainsi de nombreux clones peuvent-ils avoir des récepteurs capables de s'adapter à un même déterminant, tout en différant légèrement entre eux (fig 2-5).

La réponse immunitaire fait donc intervenir, pour chaque antigène, un très grand nombre de clones. C'est une réponse polyclonale. Dans une moelle osseuse normale ou un ganglion normal, les plasmocytes appartiennent à des clones différents.



Les proliférations malignes des cellules lymphoïdes (lymphomes et myélomes) sont, elles, monoclonales, puisque apparues à partir d'une cellule unique ayant subi une transformation maligne.

■ **Méthodologie : une bonne biopsie ganglionnaire**

Elle ne peut être que chirurgicale. Elle doit intéresser la totalité du ganglion en demandant au chirurgien de choisir un ganglion suffisamment volumineux en cas d'adénopathies multiples dans une même aire.

À côté de l'examen anatomopathologique classique, il faut réaliser des coupes à congélation en cas de suspicion d'hémopathie maligne et en fonction du contexte clinique il faut prévoir des examens microbiologiques et parasitologiques. Les coupes à congélation sont la seule technique permettant de réaliser facilement des marquages par les anticorps monoclonaux, pour caractériser une tumeur lymphoïde.

En cas de suspicion de maladie de Hodgkin, une biopsie négative ne doit pas être totalement rassurante si l'adénopathie persiste. On doit la répéter.

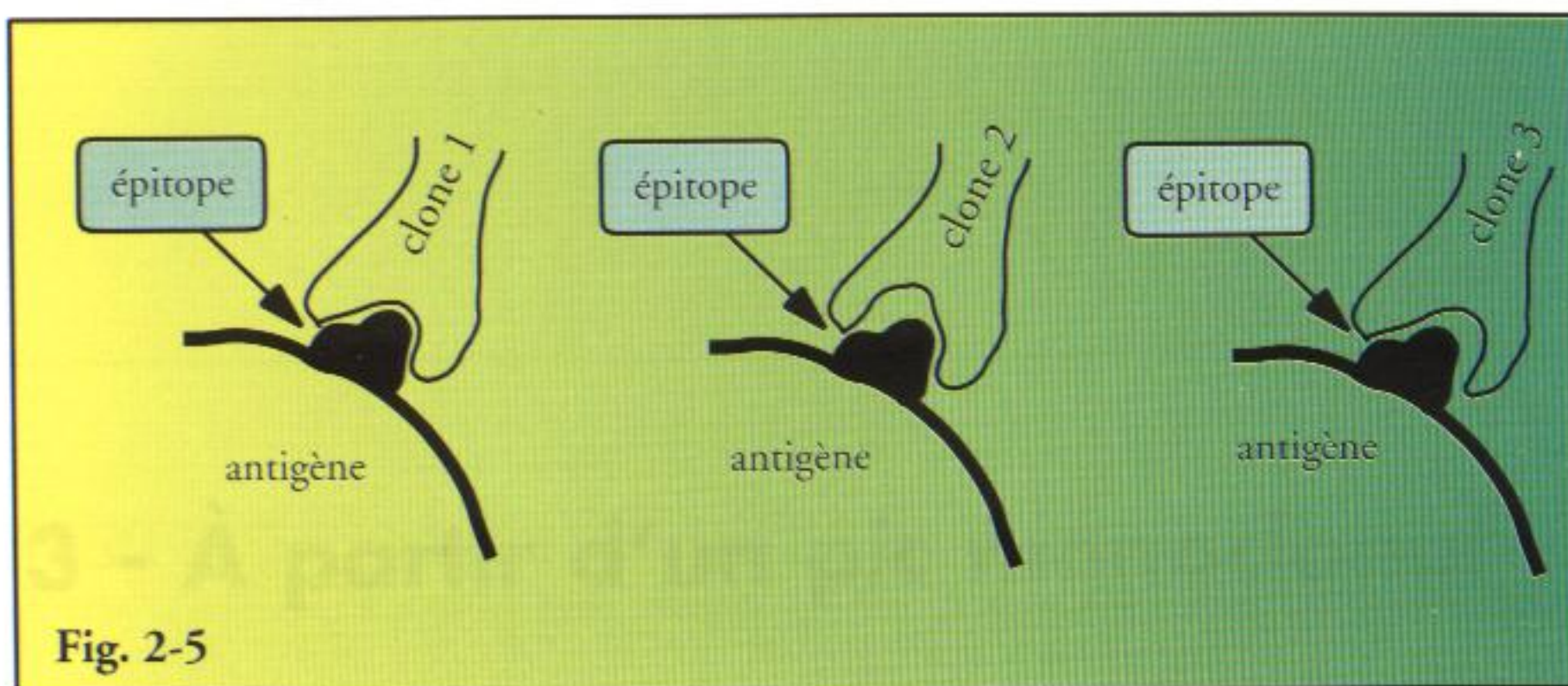


Fig. 2-5

✎ Pour aller plus loin : interactions leucocytes - endothélium

À plusieurs étapes de leur existence, les leucocytes doivent passer du compartiment circulant (sang, lymph) vers des tissus (organes lymphoïdes périphériques, foyer inflammatoire ou infectieux). Ils peuvent faire ce passage grâce à des interactions avec les cellules endothéliales : ces interactions s'effectuent par l'intermédiaire de couples de molécules d'adhésion, complémentaires sur les leucocytes et sur les cellules endothéliales. Celles des cellules endothéliales (ICAM, VCAM, sélectines) sont présentes naturellement au point de passage des leucocytes vers les organes lymphoïdes périphériques (veinules post-capillaires des ganglions lymphatiques) et sont acquises après activation au voisinage des foyers inflammatoires ou du site de la réponse immunitaire. Ainsi on a pu démontrer une augmentation d'ICAM-1 dans la polyarthrite rhumatoïde, le rejet de greffe, l'asthme.

L'activation des cellules endothéliales est sous la dépendance de cytokines (IL1, TNF, IFN-gamma). Dans certaines situations (choc septique), les cellules endothéliales elles-mêmes peuvent produire des cytokines qui activent les monocytes et les polynucléaires circulants.

Le blocage des interactions leucocytes-endothélium (par des anticorps monoclonaux dirigés contre les molécules d'adhésion, ou des molécules d'adhésion rendues solubles par génie génétique) constitue une voie de recherche thérapeutique pour le traitement de maladies inflammatoires ou allergiques, mais aussi des syndromes d'ischémie reperfusion.

3 - À partir d'un pic monoclonal

Structure et fonctions des immunoglobulines

Un pic monoclonal, à l'électrophorèse des protéines sériques, traduit l'existence d'une immunoglobuline homogène, normale mais prédominante par rapport aux autres immunoglobulines.

L'immunoglobuline monoclonale du myélome est produite par des plasmocytes malins, tous issus d'un clone lymphocytaire B. Ces plasmocytes monoclonaux sont tous identiques et sécrètent des molécules d'immunoglobulines, de structure normale, également toutes identiques : l'ensemble de ces molécules constitue le pic monoclonal. Elle se traduit par un pic à l'électrophorèse et par un arc de forme modifiée à l'immunoélectrophorèse. C'est la quantité inhabituelle d'une immunoglobuline homogène (et de même charge électrique) qui est responsable du pic.

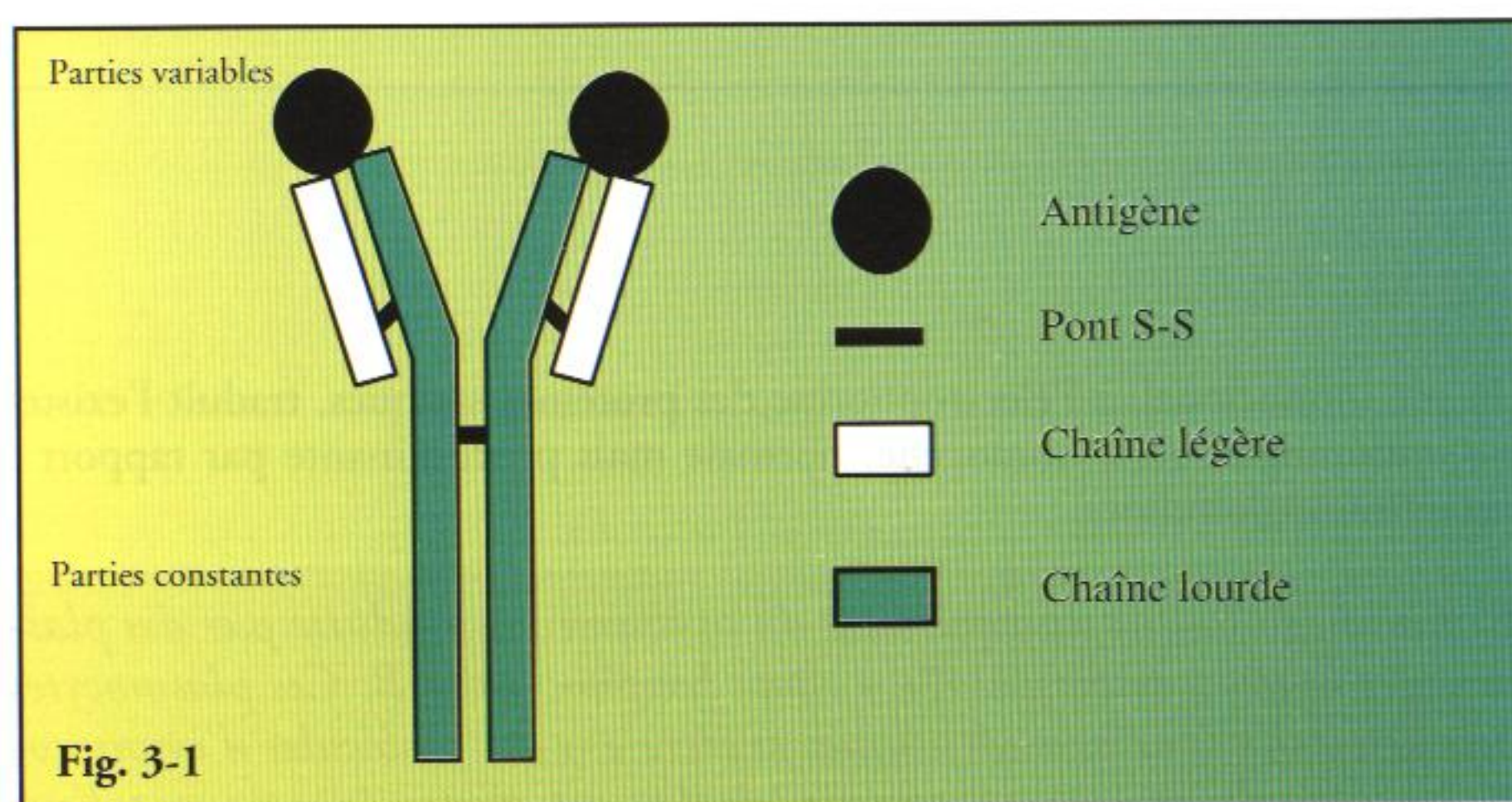
Le sérum normal contient, en dehors de toute immunisation délibérée, une concentration basale d'immunoglobulines représentée approximativement par les 10 g/l de gammaglobulines migrant à l'électrophorèse. Ces immunoglobulines correspondent vraisemblablement à une multitude d'anticorps vis-à-vis d'antigènes rencontrés au cours de l'existence. Elles sont hétérogènes, ce qui explique le caractère étalé du profil électrophorétique des gamma-globulines normales.

STRUCTURE GÉNÉRALE DES IMMUNOGLOBULINES

La structure des immunoglobulines a été élucidée grâce à l'analyse des immunoglobulines monoclonales, seules sources de molécules d'immunoglobulines homogènes en quantité suffisante. La description qui suit prend comme exemple la structure des IgG.

LES IgG SONT CONSTITUÉES DE DEUX CHÂÎNES LOURDES ET DE DEUX CHÂÎNES LÉGÈRES

L'IgG a une forme générale en Y : elle est constituée de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères, réunies par des ponts disulfure (S-S) (fig 3-1).



Les deux chaînes lourdes (poids moléculaire d'environ 50 000), identiques dans une même molécule, sont différentes selon la classe d'immunoglobuline. Les chaînes lourdes des IgG sont appelées gamma.

Les deux chaînes légères (poids moléculaire d'un peu moins de 25 000) peuvent être de deux types, kappa ou lambda, également identiques dans une même molécule. Ces deux chaînes légères sont accolées aux chaînes lourdes le long des branches obliques de l'Y.

Environ les deux tiers des Ig ont des chaînes légères kappa et, un tiers, des chaînes légères lambda.

Pourquoi cette structure en Y ? cela permet à une même molécule d'immunoglobulines de reconnaître deux déterminants antigéniques identiques.

Il en résulte deux avantages :

- Lorsque l'immunoglobuline se fixe sur deux sites présents sur une même bactérie, il y a une plus grande affinité.

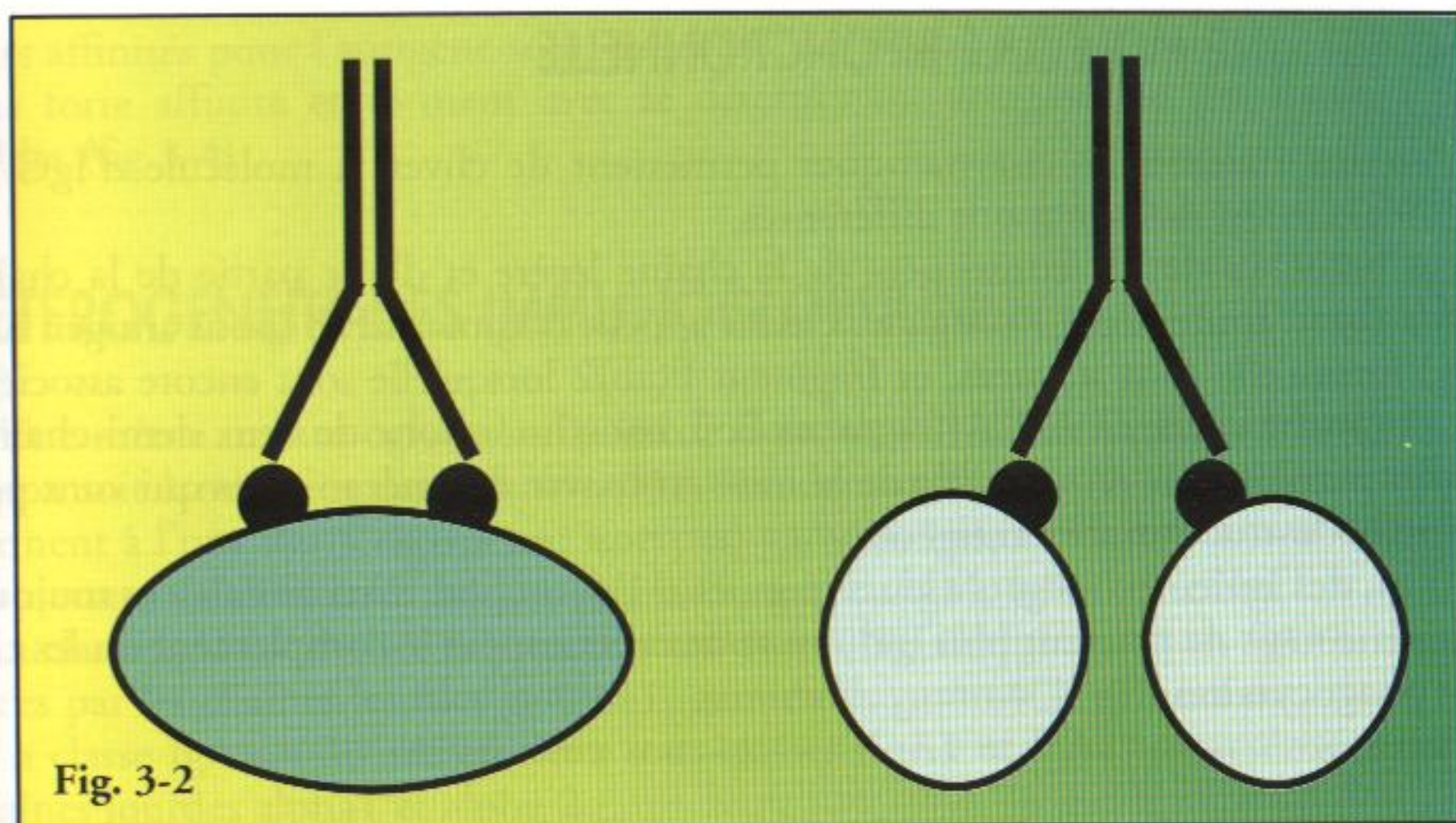


Fig. 3-2

- Lorsque l'immunoglobuline se fixe sur deux sites présents chacun sur deux bactéries contiguës, il y a une agglutination de celles-ci par pontage (fig 3-2).

LES CHÂÎNES LOURDES ET LES CHÂÎNES LÉGÈRES COMPORTENT UNE PARTIE CONSTANTE ET UNE PARTIE VARIABLE

En comparant les séquences d'acides aminés de différentes IgG myélomateuses, on constate que les deux extrémités supérieures des branches de l'Y sont différentes d'une molécule à l'autre (parties variables). Les autres parties de la molécule sont identiques pour une même classe d'IgG (parties constantes).

La chaîne lourde et la chaîne légère comportent toutes deux une partie variable, différente d'une molécule à l'autre. Ce sont ces parties variables qui permettent à la molécule de reconnaître l'antigène correspondant. Elles délimitent deux sites de liaison identiques pour l'antigène, à chacune des extrémités des branches de l'Y. C'est cette variabilité dans la région du site de liaison pour l'antigène qui explique la grande hétérogénéité des IgG.

Pourquoi une partie variable et une partie constante ?

La partie variable diffère d'une immunoglobuline à l'autre pour permettre à l'organisme de posséder un répertoire d'immunoglobulines et reconnaître ainsi le plus grand nombre possible de déterminants antigéniques.

La partie constante confère à l'immunoglobuline sa structure et sa fonction.

L'IgG EST UNE MOLÉCULE BIFONCTIONNELLE

Certains traitements enzymatiques permettent de cliver la molécule d'IgG en fragments ayant des fonctions différentes.

Les branches de l'Y, constituées de la chaîne légère et d'une partie de la chaîne lourde fixent toutes deux l'antigène. On les appelle fragments Fab (pour antigen binding) lorsqu'elles sont séparées, et fragment F(ab)₂ lorsqu'elles sont encore associées.

La branche verticale de l'Y (fragment Fc), constituée donc de deux demi-chaînes lourdes accolées, est responsable de la mise en œuvre des mécanismes qui vont permettre la destruction de l'antigène.

Ainsi, des anticorps réduits à leurs fragments Fab ou F(ab)₂ reconnaissent toujours l'antigène mais ne peuvent plus induire sa destruction par le complément ou les cellules phagocytaires (fig 3-3).

LA LIAISON DE L'ANTICORPS À SON ANTIGÈNE DÉPEND DE L'ADAPTA-TION DE LEURS STRUCTURES TRIDIMENSIONNELLES

Le site de combinaison présent sur le Fab de l'anticorps s'adapte dans l'espace au déterminant antigénique reconnu. La liaison antigène-anticorps est stabilisée par des forces faibles, et dépend donc étroitement de la forme respective du site anticorps et du déterminant antigénique. La forme du site anticorps est déterminée par la séquence des aminoacides dans les parties variables des chaînes lourdes et légères. La réponse vis-à-vis d'un même déterminant antigénique est polyclonale et il y a production de dizaines d'anticorps possédant des parties variables légèrement différentes, donc plus ou moins bien adaptées. Tous ces anticorps sont spécifiques, mais

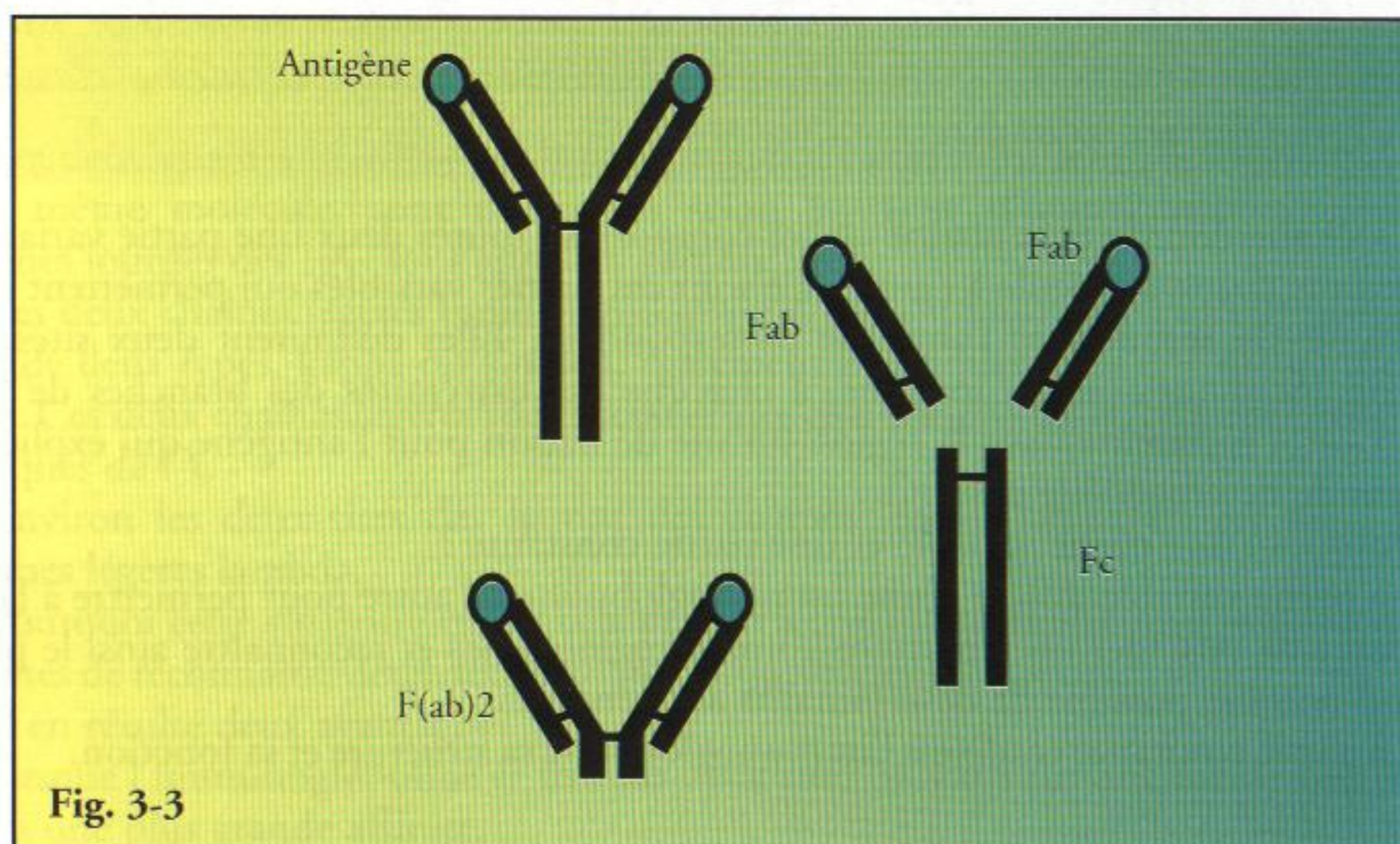


Fig. 3-3

leurs affinités pour l'antigène sont variables ; les mieux adaptés dans l'espace ont la plus forte affinité et forment avec le déterminant antigénique des liaisons plus stables (fig 3-4).

HÉTÉROGÉNÉITÉ DES IMMUNOGLOBULINES.

Une même immunoglobuline possède donc deux chaînes légères identiques soit kappa soit lambda et deux chaînes lourdes identiques. Les chaînes lourdes appartiennent à l'une des 5 classes (ou isotypes) gamma, mu, alpha, epsilon et delta, qui permettent de définir les immunoglobulines IgG, IgM, IgA, IgE et IgD.

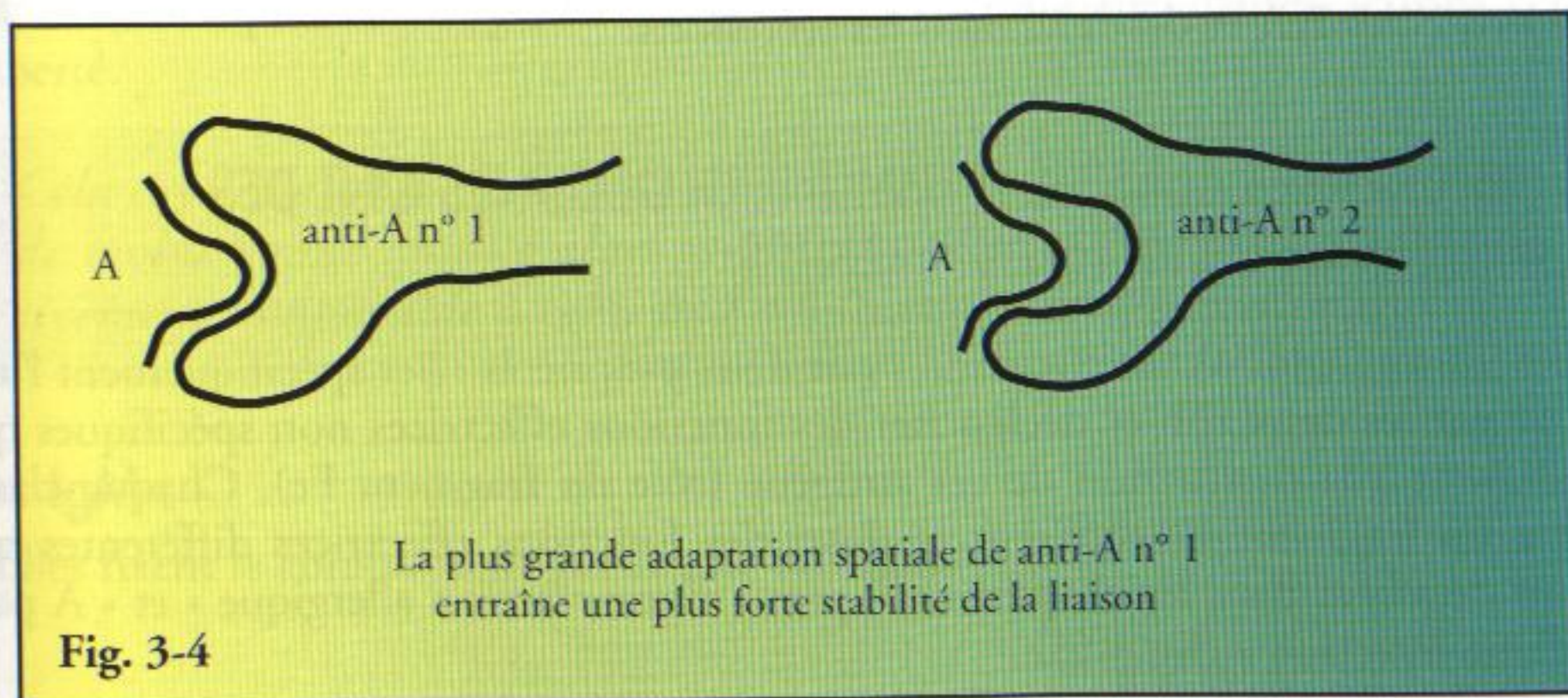
- La classe IgG est divisée en quatre sous-classes (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) caractérisées par les chaînes lourdes gamma1, gamma 2, gamma 3, gamma 4.
- La classe IgA est divisée en deux sous-classes (IgA1 et IgA2) caractérisées par les chaînes lourdes alpha1 et alpha 2.

STRUCTURE GÉNÉRALE DES DIFFÉRENTES CLASSES D'IMMUNOGLOBULINES

On appelle monomère d'immunoglobuline l'ensemble constitué par deux chaînes lourdes et deux chaînes légères, sur le modèle de l'IgG.

Les IgG, IgE et IgD sont monomériques.

Les IgM se présentent sous une forme différente selon qu'elles sont circulantes ou à la membrane des lymphocytes. Les IgM circulantes sont pentamériques (5 monomères). Les cinq chaînes sont disposées en étoile, présentant leurs sites de reconnaissance pour l'antigène vers l'extérieur, et sont réunies, en leur centre. Dans un même pentamère d'IgM, tous les monomères ont la même partie variable et les mêmes chaînes légères. Les cinq branches de l'étoile reconnaissent le même antigène, ce qui permet l'agglutination des antigènes particuliers (globules rouges



incompatibles, bactéries). Les IgM de membrane des lymphocytes B, à la différence des IgM circulantes, sont monomériques.

Les IgA se présentent sous une forme différente dans le sérum et dans les sécrétions. Dans le sérum, les IgA peuvent être monomériques ou dimériques. Dans les sécrétions, les IgA (appelées IgA sécrétoires) sont dimériques et comportent également un composant sécrétoire. Le composant sécrétoire n'est pas synthétisé par les plasmocytes, mais par les cellules épithéliales. Il sert au transport de l'IgA à travers la muqueuse et à les protéger de l'effet des enzymes protéolytiques présentes dans les sécrétions.

LES IMMUNOGLOBULINES DE MEMBRANE

Les lymphocytes B utilisent des immunoglobulines de membrane comme récepteur pour l'antigène ; il s'agit en général d'une IgM monomérique associée à une IgD.

CONCENTRATION ET MÉTABOLISME DES IMMUNOGLOBULINES CIRCULANTES

Concentrations approximatives des 3 classes les plus représentées dans le sérum :

- IgG : 10 g/l.
- IgM : 1 à 2 g/l.
- IgA : 2 à 4 g/l.
- L'IgE est présente en concentrations inférieures au mg/l (de l'ordre de quelques dizaines ou centaines de ng/l).
- L'IgD est pratiquement absente du sérum.

La demi-vie des IgG est variable selon la sous-classe ; elle est en moyenne de 3 semaines. La demi-vie des IgA et des IgM est d'environ 1 semaine. Celle des IgE est d'environ 48 heures.

Il existe des IgA et des IgM dans les sécrétions.

LES DIFFÉRENTES CLASSES D'IMMUNOGLOBULINES ONT DES PROPRIÉTÉS EFFECTRICES DIFFÉRENTES

Les immunoglobulines circulantes ont deux propriétés : lier spécifiquement l'antigène par les deux Fab et déclencher des fonctions effectrices non spécifiques qui conduisent à la destruction de cet antigène (rôle du fragment Fc). Chaque classe d'Ig a un fragment Fc différent et donc des fonctions effectrices différentes qui seront détaillées dans les chapitres « A partir d'une réaction allergique » et « A partir d'une infection » (fig 3-5).

LES PRINCIPALES IMMUNOGLOBULINES





classe	IgG	IgM	IgA	IgE
rôles	principale immunoglobuline du sérum protection du nouveau-né	première ligne de défense	principale immunoglobuline des sécrétions	défense contre les parasites allergie
concentration dans le sérum	10 g/l	1 g/l	2 g/l	0,1 mg/l
structure				

Fig. 3-5

Les IgG :

- Elles fixent le complément par la voie classique,
- se fixent sur des récepteurs pour le Fc des IgG (fig 3-6) sur les cellules phagocytaires (granulocytes, macrophages), les éosinophiles, les plaquettes, et certains lymphocytes cytotoxiques.
- Elles traversent le placenta.

Les IgG se répartissent en quatre sous-classes qui sont par ordre de concentration décroissante IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4.

Les IgG1 et IgG3 ont les propriétés effectrices les plus importantes.

La demi-vie des IgG est de l'ordre de trois semaines sauf pour les IgG3 où elle est d'une semaine.

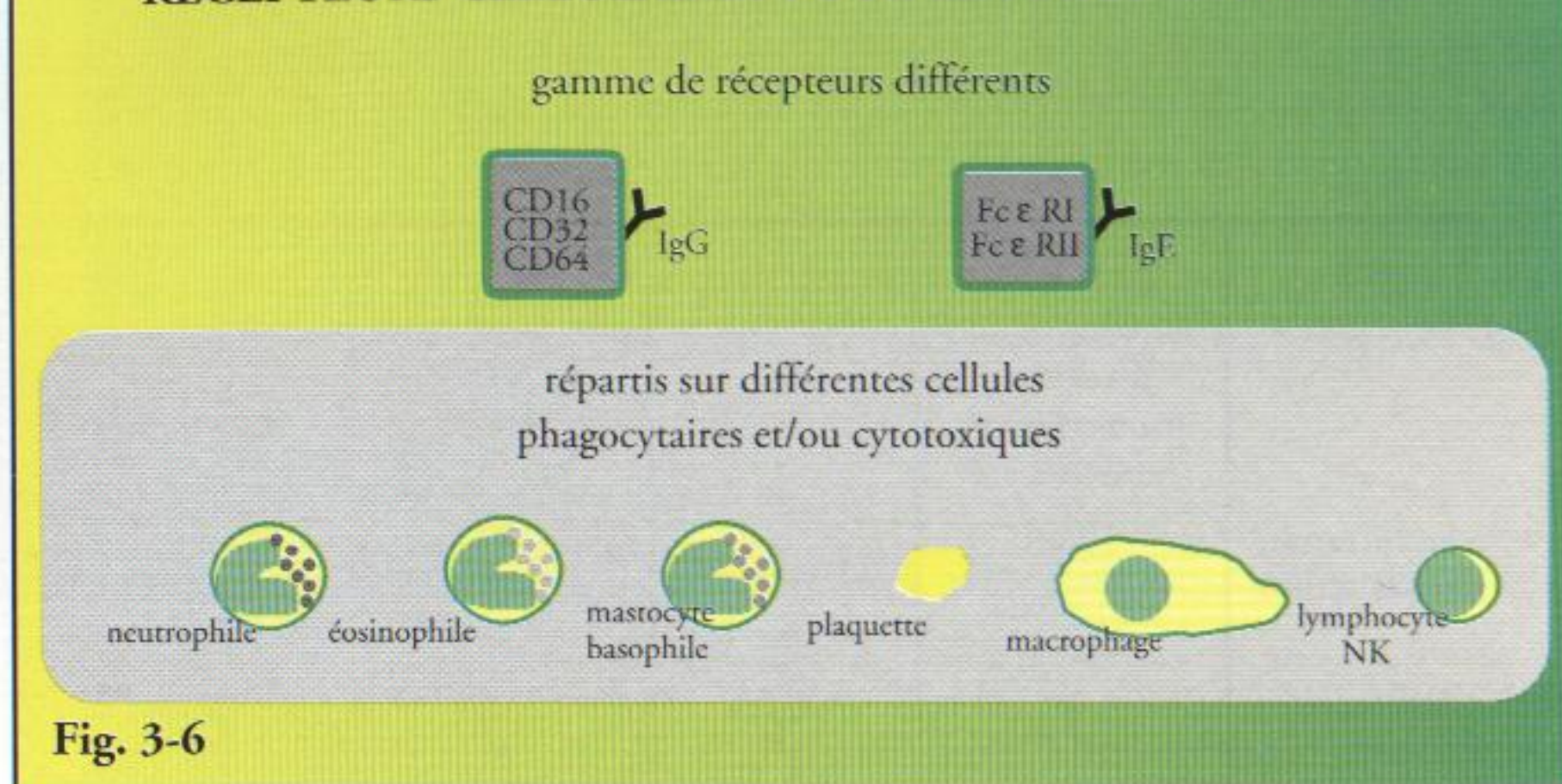
Les taux adultes d'IgG1 et d'IgG3, peu thymo-dépendantes, sont atteints vers 2 à 4 ans alors que ceux d'IgG2 et d'IgG4, très thymo-dépendantes, le sont vers la puberté.

Cela explique qu'un enfant de 4 ans puisse avoir une réponse anticorps de moins bonne qualité alors que son taux d'IgG sérique est quantitativement comparable à celui de l'adulte, mais avec peu d'IgG2.

Les IgM :

- Elles fixent le complément par la voie classique.

RÉCEPTEURS CELLULAIRES POUR LE Fc DES ANTICORPS



Les IgA :

- Elles ne fixent pas le complément par la voie classique, mais peuvent activer la voie alterne.

Les IgE :

- Elles se fixent sur le récepteur de forte affinité pour le Fc des IgE sur les mastocytes et les basophiles (fig 3-6) : c'est la première étape de la réaction d'hypersensibilité immédiate.
- Elles ne fixent pas le complément.
- Elles se fixent par un récepteur de faible affinité sur les macrophages et les éosinophiles (fig 3-6) : c'est un mécanisme de destruction de certains parasites.

ÉVOLUTION DES TAUX D'IMMUNOGLOBULINES SÉRIQUES APRÈS LA NAISSANCE

Le nouveau-né présente un taux d'IgG identique à celui d'un adulte ; ses IgG sont d'origine maternelle, par passage transplacentaire (l'IgG est la seule Ig à traverser le placenta). Il a des taux très faibles d'IgM et d'IgA, produits par son propre système lymphoïde.

Après la naissance, deux phénomènes se produisent (fig.3-7) :

- Les IgG d'origine maternelle sont métabolisées et disparaissent quasiment à partir du troisième mois de la vie.
- Le taux des Ig de l'enfant augmente, pour arriver à des taux voisins de ceux de l'adulte de façon séquentielle : IgM (vers 1 an), IgG (vers 2 ans), IgA (vers 4 ans).

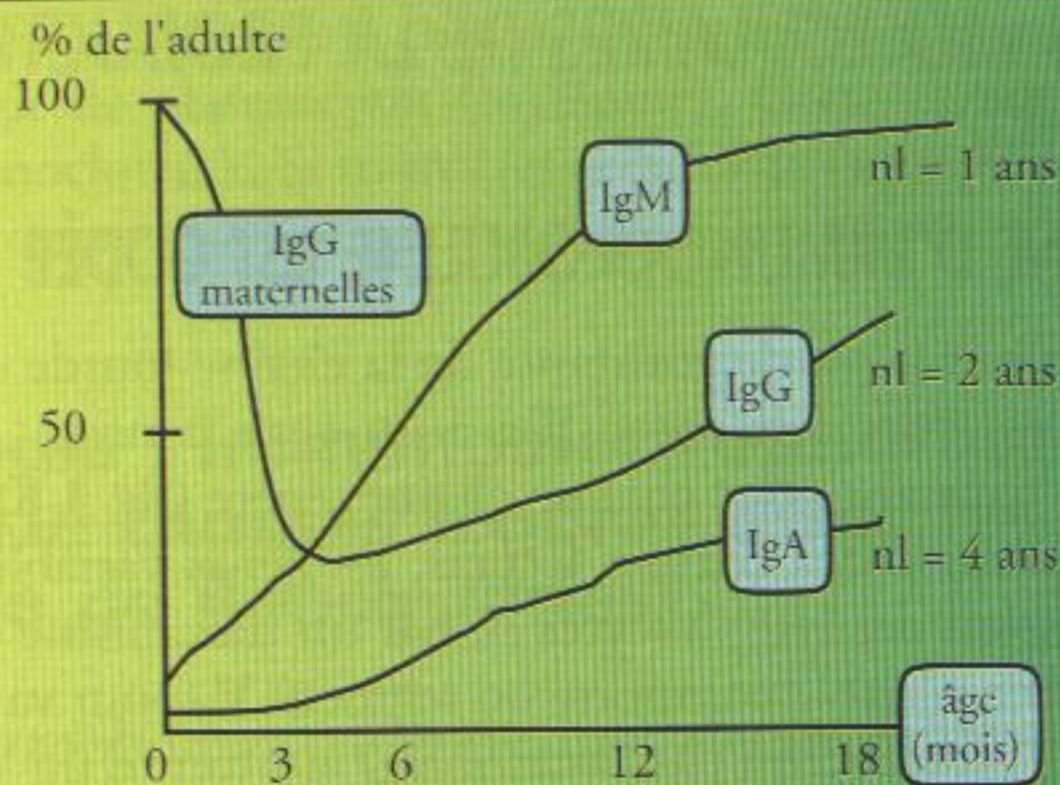


Fig. 3-7 : Évolution du taux sérique des Ig après la naissance

Diagnostic des infections transmises de la mère à l'enfant :

Le diagnostic sérologique des infections repose sur la mise en évidence dans le sérum d'anticorps vis-à-vis du germe suspecté. Si la mère est infectée, elle produit des anticorps de classe IgG, qu'elle transmet au conceptus.

Ainsi, la mise en évidence d'anticorps dans le sérum des nouveau-nés (ou dans le sang du cordon) ne permet pas d'affirmer qu'il y a eu infection in utero.

Dans ce cas, on recherche s'il y a ou non chez le nouveau-né des anticorps de classe IgM : si c'est le cas, ils sont forcément produits par celui-ci et signent une infection in utero.

Cette méthode n'est pas applicable pour le diagnostic néonatal de l'infection par VIH, qui se fait à l'aide de méthodes virologiques et du suivi sérologique après disparition des IgG maternelles.

Les défenses du nouveau-né :

Pendant les 3 premiers mois de la vie, la protection est assurée par les IgG maternelles transmises passivement. Entre 3 et 6 mois, l'enfant n'a quasiment plus d'IgG maternelles et n'a pas encore produit suffisamment d'Ig pour compenser la disparition de celles-ci : c'est à cet âge qu'il est particulièrement sensible aux infections (fig 3-7).

MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DE LA PRODUCTION DES IMMUNOGLOBULINES

CHAQUE CHAÎNE D'IMMUNOGLOBULINE EST CODÉE PAR DEUX GÈNES

La partie variable et la partie constante de la chaîne lourde et de la chaîne légère sont codées par des gènes différents. Il y a un gène constant pour chaque chaîne lourde et un gène constant pour chaque chaîne légère (fig 3-8).

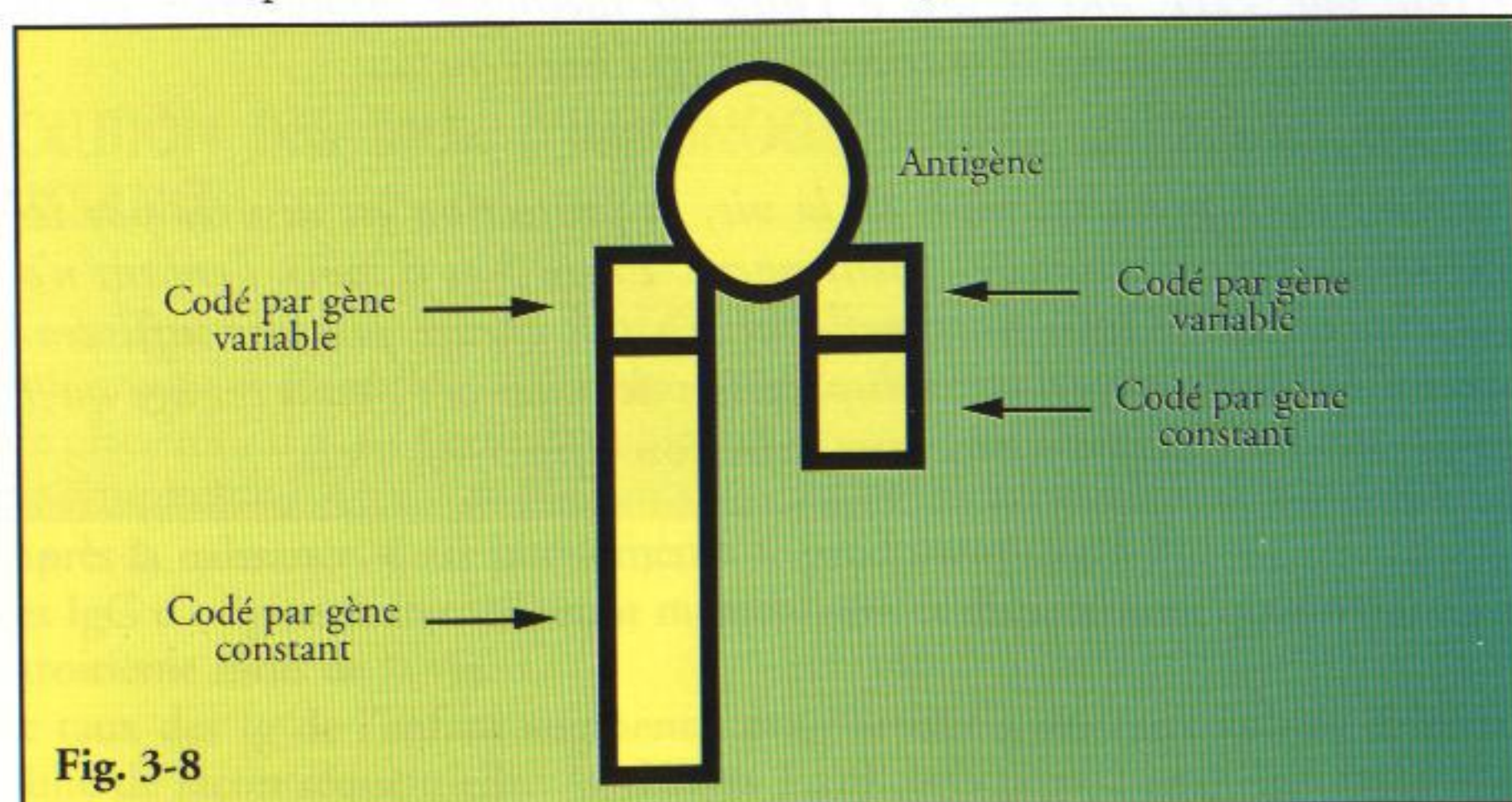
Si on prend l'exemple des chaînes légères, les gènes variables sont construits au cours de la maturation des lymphocytes B, par un mécanisme de réarrangement de l'ADN. Chaque gène variable comporte un segment V (pour variable) et un segment J (pour jonction). Il est construit par l'assemblage aléatoire d'un V et d'un J issus d'une collection de V et de J présents dans l'ADN de toutes les cellules. Ce réarrangement aléatoire est le principal facteur de la diversité quasi-infinie des anticorps.

Au cours de sa maturation, un lymphocyte B réarrange d'abord les gènes de sa chaîne lourde mu, puis les gènes de l'une des deux chaînes légères kappa ou lambda. Dès lors, il a « choisi » une spécificité antigénique et exprime l'IgM de membrane correspondante, avec la chaîne légère choisie. Le même principe préside à la génération des récepteurs pour l'antigène du lymphocyte T.

La conséquence importante de ces mécanismes est qu'un lymphocyte B mature a, dans les régions des gènes des chaînes lourdes et légères d'Ig, un ADN différent de l'ADN génomique présent sur toutes les autres cellules, y compris les autres lymphocytes B ou T. Les méthodes de la biologie moléculaire permettent de détecter ces réarrangements sur les populations monoclonales. On peut ainsi déterminer si une prolifération monoclonale appartient à la lignée B (réarrangement des gènes des Ig) ou à la lignée T (réarrangement des gènes du récepteur des lymphocytes T pour l'antigène).

Ces méthodes ne sont pas encore d'utilisation courante.

Comment alors peut-on affirmer qu'une population de lymphocytes B est monoclonale ? On le peut en caractérisant ses immunoglobulines de membrane s'il s'agit



de lymphocytes (leucémie lymphoïde chronique) ou ses immunoglobulines intracytoplasmiques s'il s'agit de plasmocytes (myélome). Cette caractérisation se fait à l'aide d'anticorps monoclonaux. Si toutes les cellules de la préparation expriment la même chaîne légère, on peut considérer qu'elles sont monoclonales.

Méthodologie : immunoélectrophorèse, recherche de chaînes légères dans les urines (protéinurie de Bence-Jones)

L'immunoélectrophorèse combine une électrophorèse (séparation des protéines selon leur charge) et une immunodiffusion en gel (caractérisation des protéines par un anticorps spécifique). Sa seule indication est la recherche et le typage d'une immunoglobuline monoclonale suspectée devant un pic à l'électrophorèse. On peut affirmer la monoclonalité devant l'existence d'un arc de précipitation déformé et devant le caractère monotypique (comprenant des chaînes légères exclusivement kappa ou lambda) de l'immunoglobuline. On peut typer l'immunoglobuline monoclonale (IgG, IgA...). L'immunofixation qui consiste à faire agir un anticorps sur le support d'une électrophorèse simple du sérum fournit des renseignements comparables à ceux de l'immunoélectrophorèse, et a l'avantage d'être plus sensible et de réalisation plus simple.

La présence de chaînes légères dans les urines peut s'observer en cas de myélome parce que l'immunoglobuline monoclonale est partiellement dégradée en chaînes lourdes (qui ne passent pas dans les urines) et en chaînes légères. Devant un pic monoclonal on doit rechercher cette présence de chaînes légères, car elles constituent un risque rénal. Cette recherche peut être indiquée même en l'absence de pic si on suspecte un myélome à chaînes légères : il s'agit de myélomes ne produisant que des chaînes légères qui passent rapidement dans les urines sans laisser d'empreinte à l'électrophorèse.

Historiquement, la caractérisation des chaînes légères dans les urines se faisait sur la base de leur thermosolubilité (protéinurie de Bence-Jones). Actuellement, on pratique une électrophorèse puis une immunoélectrophorèse (avec des sérums anti-kappa et anti-lambda) sur les urines concentrées ; cette procédure, bien que plus longue et plus coûteuse, est plus spécifique et permet de typer la chaîne légère.

1. The first part of the paper is devoted to a general discussion of the problem of the origin of life. It is shown that the problem is one of the most important and most difficult in the history of science.

2. The second part of the paper is devoted to a detailed discussion of the problem of the origin of life. It is shown that the problem is one of the most important and most difficult in the history of science.

3. The third part of the paper is devoted to a detailed discussion of the problem of the origin of life. It is shown that the problem is one of the most important and most difficult in the history of science.

4. The fourth part of the paper is devoted to a detailed discussion of the problem of the origin of life. It is shown that the problem is one of the most important and most difficult in the history of science.

5. The fifth part of the paper is devoted to a detailed discussion of the problem of the origin of life. It is shown that the problem is one of the most important and most difficult in the history of science.

6. The sixth part of the paper is devoted to a detailed discussion of the problem of the origin of life. It is shown that the problem is one of the most important and most difficult in the history of science.

7. The seventh part of the paper is devoted to a detailed discussion of the problem of the origin of life. It is shown that the problem is one of the most important and most difficult in the history of science.

8. The eighth part of the paper is devoted to a detailed discussion of the problem of the origin of life. It is shown that the problem is one of the most important and most difficult in the history of science.

9. The ninth part of the paper is devoted to a detailed discussion of the problem of the origin of life. It is shown that the problem is one of the most important and most difficult in the history of science.

10. The tenth part of the paper is devoted to a detailed discussion of the problem of the origin of life. It is shown that the problem is one of the most important and most difficult in the history of science.

4 - À partir du sérodiagnostic d'une maladie infectieuse

La réponse anticorps

Le diagnostic de nombreuses maladies infectieuses repose sur la détection d'anticorps circulants. Les anticorps, produits par les lymphocytes B, sont le reflet de l'immunité humorale. Celle-ci présente deux grandes caractéristiques :

- Le dosage des anticorps sériques, par un prélèvement sanguin, peut en affirmer la réalité.
- Elle est transmissible par les immunoglobulines, préparées à partir du sérum d'un sujet immunisé.

LA RÉPONSE ANTICORPS PRIMAIRE

Lorsqu'on mesure les anticorps sériques après le contact avec l'antigène, on observe, après une phase de latence, l'apparition d'anticorps de classe IgM, puis IgG et IgA. L'ascension des IgG s'accompagne d'une diminution des IgM, que l'on ne pourra plus détecter après quelques semaines. Les anticorps IgG persistent, à des taux plus faibles, pendant un temps variable : de quelques semaines à la vie entière de l'individu.

En cas d'infection, les anticorps peuvent être détectés dans le sérum à partir du dixième jour, mais leur absence n'exclut pas le diagnostic (fig 4-1).

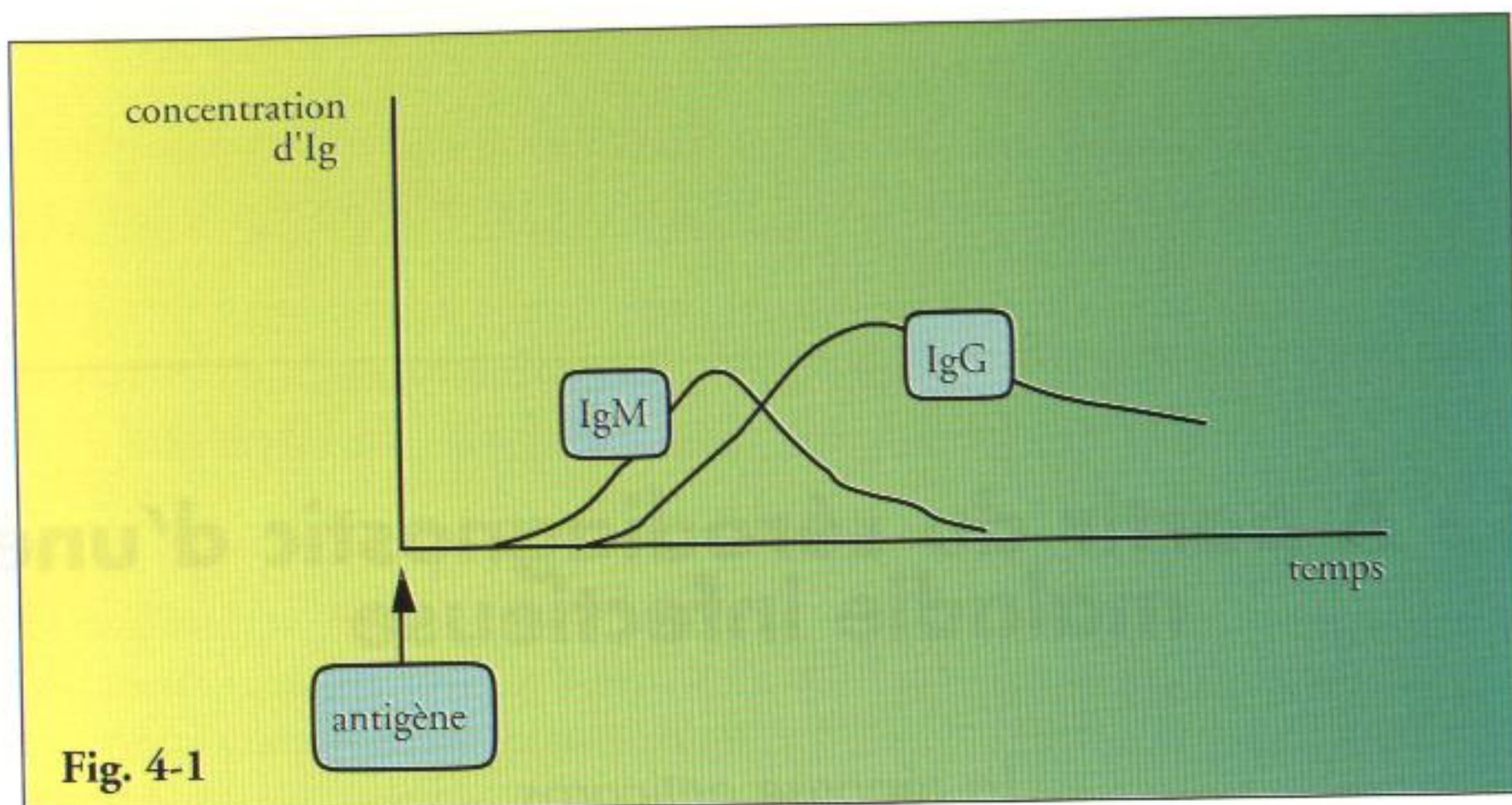


Fig. 4-1

LA RÉPONSE ANTICORPS SECONDAIRE

Si un patient préimmunisé est en contact une nouvelle fois avec le même antigène, il développe une réponse secondaire, très différente en raison de l'existence d'une mémoire immunitaire.

Celle-ci, spécifique, s'exprime lors du deuxième contact avec l'antigène, indépendamment du niveau des anticorps produits lors de la réponse primaire, qu'il y ait ou non des anticorps résiduels.

La réponse secondaire possède les caractéristiques suivantes qui la distinguent de la réponse primaire :

- Elle peut se produire pour une dose d'antigène plus faible.
- Les anticorps apparaissent plus rapidement.
- Les titres atteints par les anticorps sont plus élevés.
- On ne retrouve pratiquement pas d'IgM, mais des IgG et des IgA ; et les anticorps IgG produits sont de plus forte affinité.

Ces phénomènes sont dus à l'existence de lymphocytes mémoires (T et B) générés lors du premier contact avec l'antigène.

En résumé, par rapport à la réponse primaire, dans la réponse secondaire :

- Quantitativement l'apparition des anticorps est plus rapide, leur titre plus élevé et leur persistance plus longue.
- Qualitativement, il y a peu d'anticorps IgM, mais des anticorps IgA et surtout IgG, dont l'affinité pour l'antigène augmente parfois d'un facteur 1000 (les IgG sont les seuls anticorps à pouvoir augmenter leur affinité pour l'antigène dans ces proportions).

En pratique clinique, ce schéma de réponse anticorps a d'importantes implications pour les vaccinations et le sérodiagnostic des maladies infectieuses.

- *Pour les vaccinations :*

Les injections de rappel sont nécessaires, pour obtenir un taux protecteur d'anticorps résiduel et une capacité de réponse plus rapide lors d'un éventuel contact avec le germe.

- *Pour le sérodiagnostic des maladies infectieuses :*

Dans la plupart des cas, on n'a pas les moyens ou la possibilité matérielle d'identifier directement le germe en cause. La recherche d'anticorps vis-à-vis de ce germe constitue donc la technique diagnostique la plus utilisée. Ces résultats doivent être interprétés en fonction de la cinétique du taux des anticorps et de la maladie suspectée.

La cinétique d'apparition des anticorps est la suivante :

les anticorps totaux sont détectables deux à trois semaines après le contagage ; au début ils sont constitués exclusivement d'IgM. Les IgG apparaissent huit à dix jours plus tard. Leur apparition est suivie d'une disparition habituellement totale des IgM.

Comment interpréter les résultats d'un sérodiagnostic en fonction du contexte clinique ?

La présence ou non d'anticorps au moment des premiers signes cliniques dépend de la durée d'incubation de chaque maladie. S'il n'y a pas d'anticorps, c'est que le prélèvement a pu être fait pendant la période séronégative. On ne peut donc exclure le diagnostic évoqué et il faudra faire un nouveau prélèvement, plus tard.

Quand faire ce deuxième prélèvement ?

En général, après deux à trois semaines ; c'est l'attitude classique lorsque l'on veut confirmer un diagnostic déjà évoqué. On reportera ce deuxième prélèvement au troisième mois lorsqu'on veut confirmer une séronégativité pour le VIH, puisque l'on sait que deux mois après un contagage les anticorps anti-VIH sont présents dans plus de 98 % des cas. S'il y a des anticorps, il peut s'agir d'un patient qui a été infecté (éventuellement sous forme inapparente) des mois, voire des années auparavant et qui possède des anticorps résiduels. Pour distinguer ce sujet pré-immunisé peu suspect de récurrence d'un patient primo-infecté, on réalise une nouvelle mesure des anticorps sur du sérum prélevé 10 à 15 jours plus tard. Dans le premier cas, le titre des anticorps n'aura pas changé ; dans le deuxième cas, il aura augmenté.

La comparaison des taux d'anticorps entre le premier et le second prélèvement n'a de valeur que si le même laboratoire les dose le même jour (le premier sérum, conservé congelé est réétudié avec le second sérum). Ainsi, le sérodiagnostic effectué sur le premier prélèvement

n'apporte-t-il que des résultats indicatifs et conditionne-t-il rarement la décision thérapeutique qui est prise sur un ensemble de présomptions. Le diagnostic sérologique, même s'il est fait avec retard, voire a posteriori, n'en est pas moins essentiel (durée du traitement, épidémiologie, information du patient...).

Dans le cas où l'on a besoin d'un diagnostic immédiat, en particulier chez une femme enceinte suspecte d'infection à un germe susceptible de donner une fœtopathie, il faut rechercher le type des anticorps sériques. S'il existe des anticorps de classe IgM sur le prélèvement, l'infection est récente, si ce sont des anticorps de classe IgG, l'infection est ancienne.

CAS PARTICULIER DES IgA ET DES IgE

La mesure des IgA sécrétoires commence à être possible. Des techniques de séro-diagnostic du VIH dans la salive ont été développées. Le caractère non invasif de ce test est intéressant, mais sa facilité de mise en œuvre peut susciter des inquiétudes sur son utilisation non contrôlée.

Les anticorps de classe IgE apparaissent dans certains contextes très particuliers comme les parasitoses et les hypersensibilités de type I. Leurs faibles taux sériques imposent d'utiliser des méthodes extrêmement sensibles.

UNE EXCEPTION : LES ANTICORPS DITS « NATURELS »

Les anticorps « naturels » sont des anticorps présents dans le sérum en l'absence de stimulation antigénique connue. C'est donc une exception à la règle de la nécessité d'une stimulation antigénique pour l'apparition des anticorps.

L'exemple le plus connu est celui des anticorps des groupes sanguins ABO : un sujet O, dont les globules rouges ne portent ni le groupe A ni le groupe B, présente des anticorps anti-A et des anticorps anti-B ; il y a un accident immédiat en cas de transfusion incompatible dans le système ABO.

On sait que ces anticorps sont en réalité induits par des contacts répétés avec des antigènes de l'environnement qui présentent une réaction croisée avec les antigènes A ou B. Les sujets dont les globules rouges sont AB ne développent pas ces anticorps, puisqu'ils sont naturellement tolérants aux antigènes A et B qui sont pour eux des auto-antigènes.

Les anticorps « naturels » ont une caractéristique essentielle : ils appartiennent exclusivement à la classe IgM. Il faut savoir qu'en cas de stimulation antigénique véritable, comme une transfusion incompatible, des anticorps de classe IgG sont produits.

LES RÉACTIONS CROISÉES : UNE APPARENTE EXCEPTION À LA SPÉCIFICITÉ DES ANTICORPS

La plupart des antigènes sont en réalité une mosaïque de déterminants antigéniques qui induisent une série d'anticorps de spécificités différentes.

Il peut arriver que deux antigènes différents (A et B) possèdent un déterminant antigénique commun (x). Dans ce cas, les anti-A, qui contiennent des anti-x, reconnaissent aussi B (qui porte x), bien que la majorité des anti-A ne réagissent pas avec B. On dit qu'il y a réaction croisée.

Un autre type de réaction croisée peut être dû au fait qu'un même anticorps peut parfois reconnaître (en général avec des affinités différentes) deux déterminants antigéniques légèrement différents.

L'AFFINITÉ DES ANTICORPS EST UN ÉLÉMENT ESSENTIEL DE LEUR ACTIVITÉ

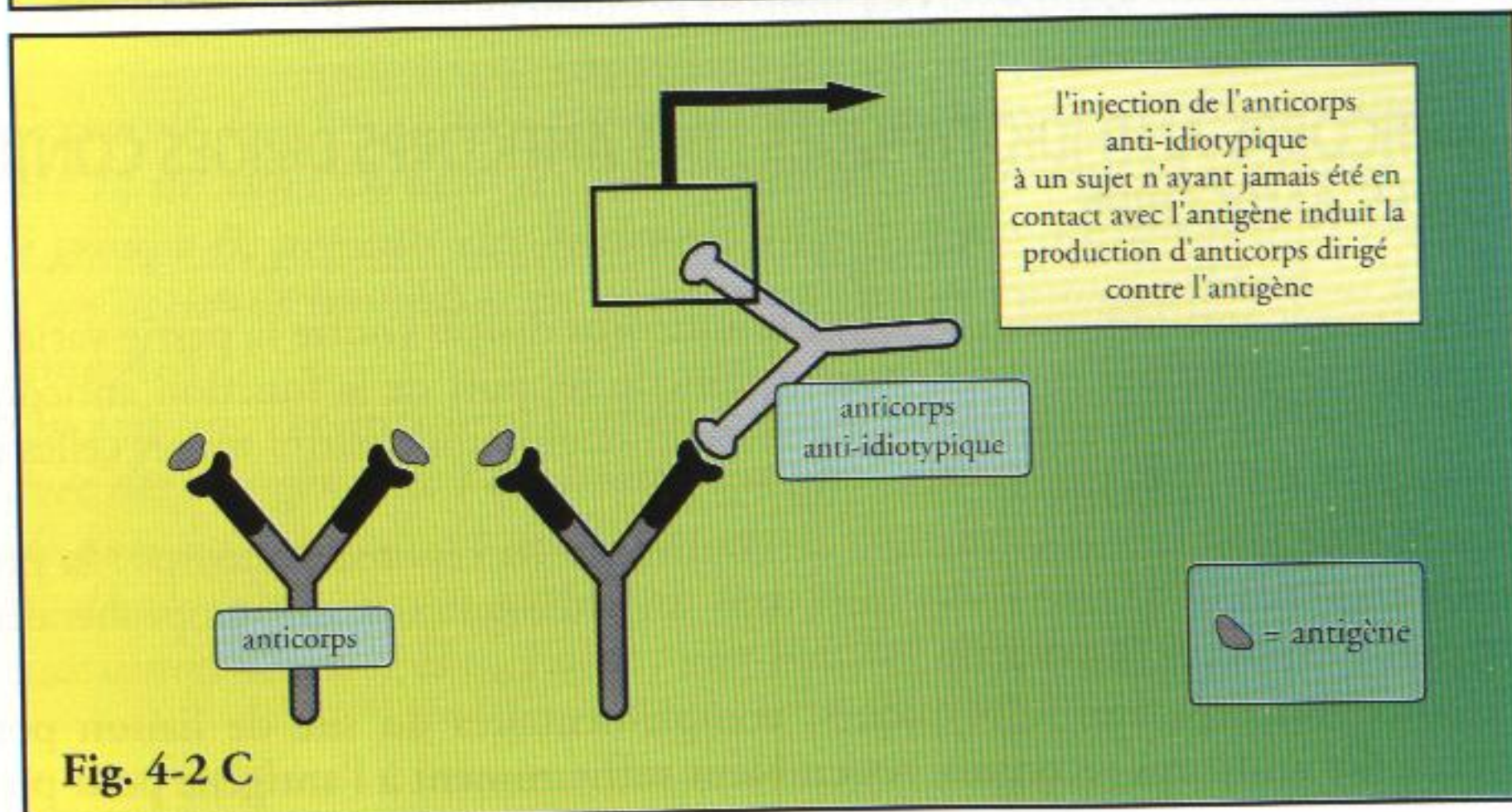
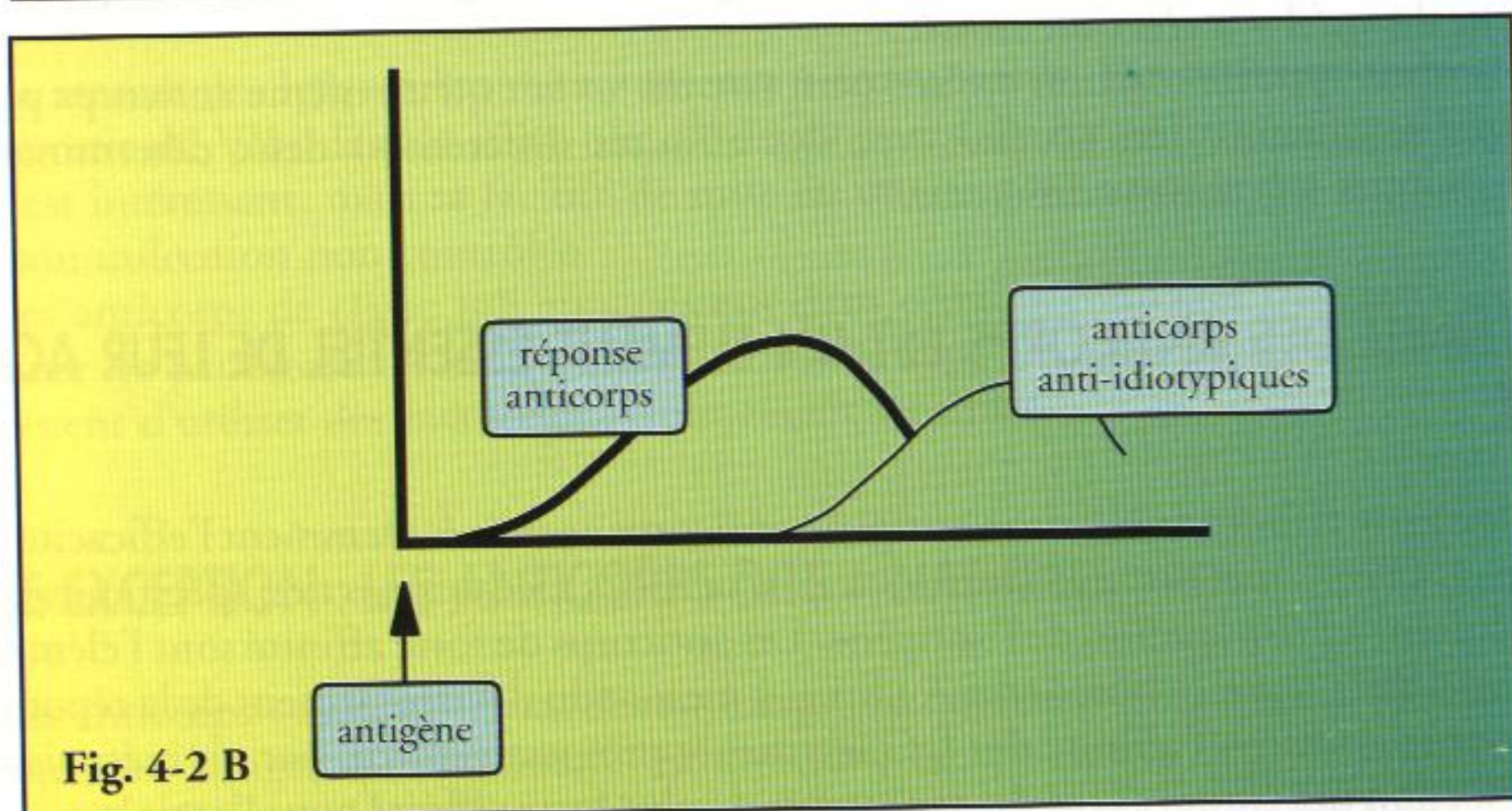
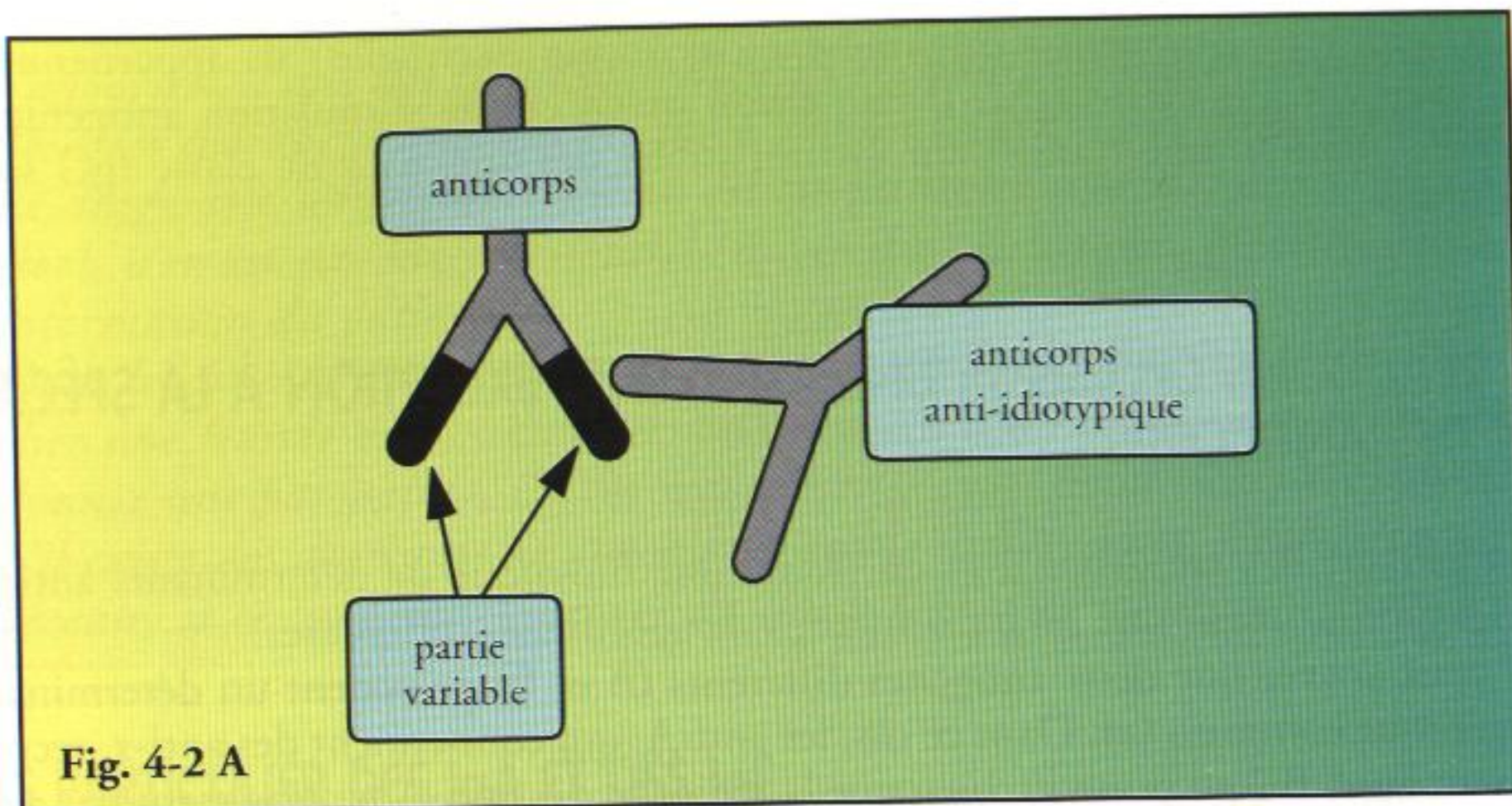
Une forte affinité de la liaison antigène-anticorps accroît évidemment l'efficacité de celle-ci. Elle permet une meilleure mise en œuvre des mécanismes non spécifiques qui conduisent à l'élimination de l'antigène. Les anticorps de forte affinité sont l'élément essentiel de la réponse humorale. Au fur et à mesure du développement de la réponse, surtout secondaire, l'affinité des IgG augmente progressivement, par un mécanisme de sélection des clones ayant des récepteurs de plus forte affinité pour l'antigène.

LES ANTICORPS ANTI-IDIOTYPIQUES : DES ANTICORPS DIRIGÉS CONTRE D'AUTRES ANTICORPS

Les anticorps anti-idiotypiques sont des anticorps dirigés contre la partie variable d'une immunoglobuline et reconnaissent donc le support de la fonction anticorps de celle-ci. Ils sont donc spécifiques d'une immunoglobuline parmi toutes celles de la même espèce et de la même classe (fig 4.2 A).

Une théorie leur fait jouer un rôle de contrôle de la réponse anticorps : la production d'anticorps induirait des anticorps anti-idiotypiques qui empêcheraient une réponse explosive (fig 4.2 B).

Certains anticorps anti-idiotypiques, complémentaires du site de liaison pour l'antigène des anticorps reconnus, ressemblent suffisamment à l'antigène pour pou-



voir déclencher une réponse immunitaire s'ils sont injectés à un sujet n'ayant jamais été en contact avec cet antigène : c'est le principe des « vaccins idiotypiques » (fig 4.2 C).

☞ Méthodologie : ELISA et Western blot

Le principe de l'ELISA est de révéler une réaction antigène-anticorps en utilisant un anticorps couplé à une enzyme. La fixation d'anticorps marqués par l'antigène est détectée en ajoutant le substrat de l'enzyme, ce qui déclenche une réaction colorimétrique. L'intensité de la coloration mesurée à l'aide d'un détecteur optique permet de quantifier la réaction.

L'ELISA est une technique très sensible, très utilisée pour le sérodiagnostic de différentes affections et notamment des maladies infectieuses. Prenons l'exemple de la sérologie VIH. On utilise des plaques commerciales sur lesquelles les antigènes du VIH ont été fixés. Le sérum du malade est déposé sur ces plaques : les éventuels anticorps anti-VIH se fixent sur la plaque ; celle-ci est lavée et mise en contact avec des anticorps anti-immunoglobuline humaine marqués avec une enzyme, puis avec le substrat de l'enzyme, ce qui déclenche alors la réaction colorimétrique (fig 4-3).

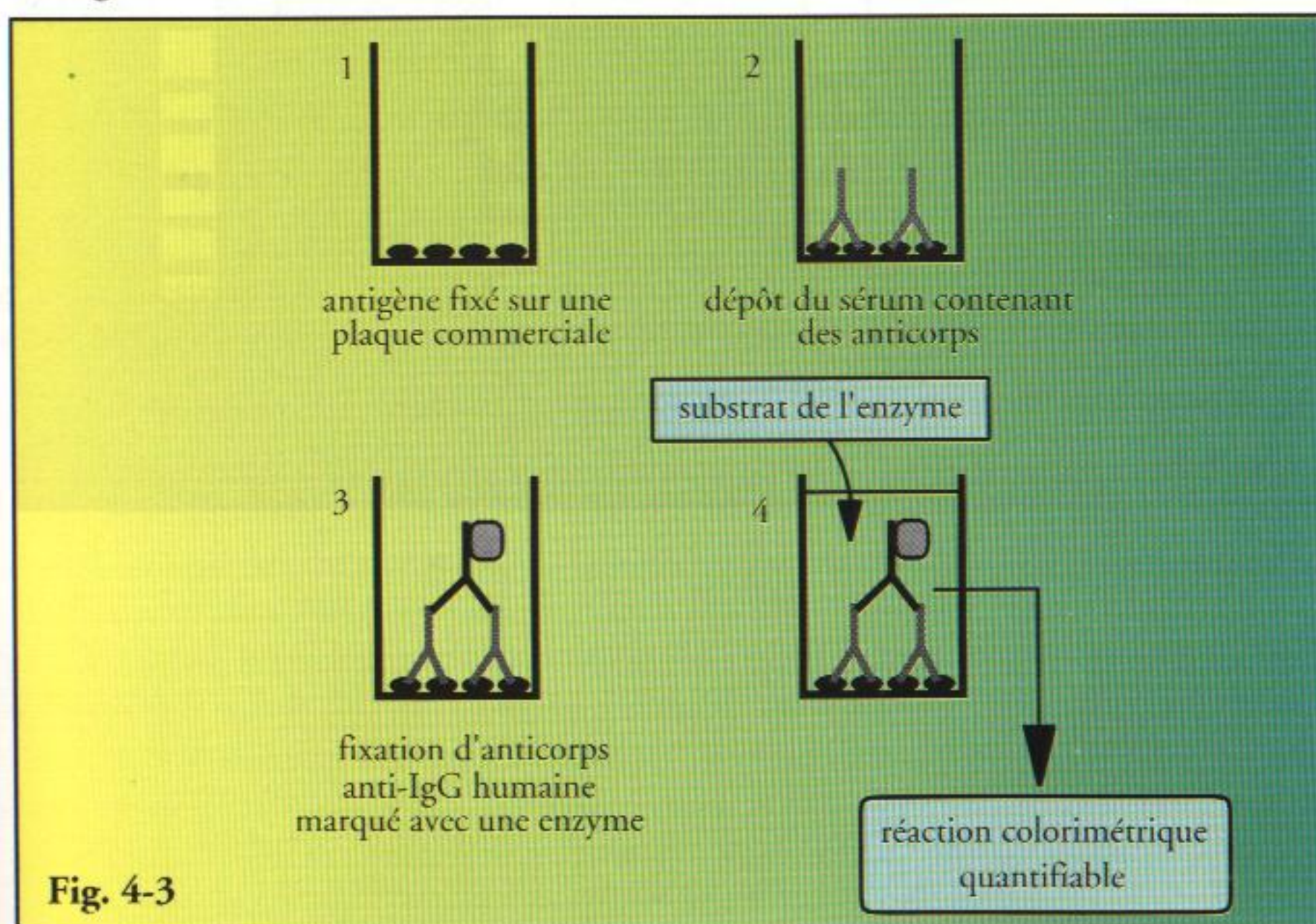
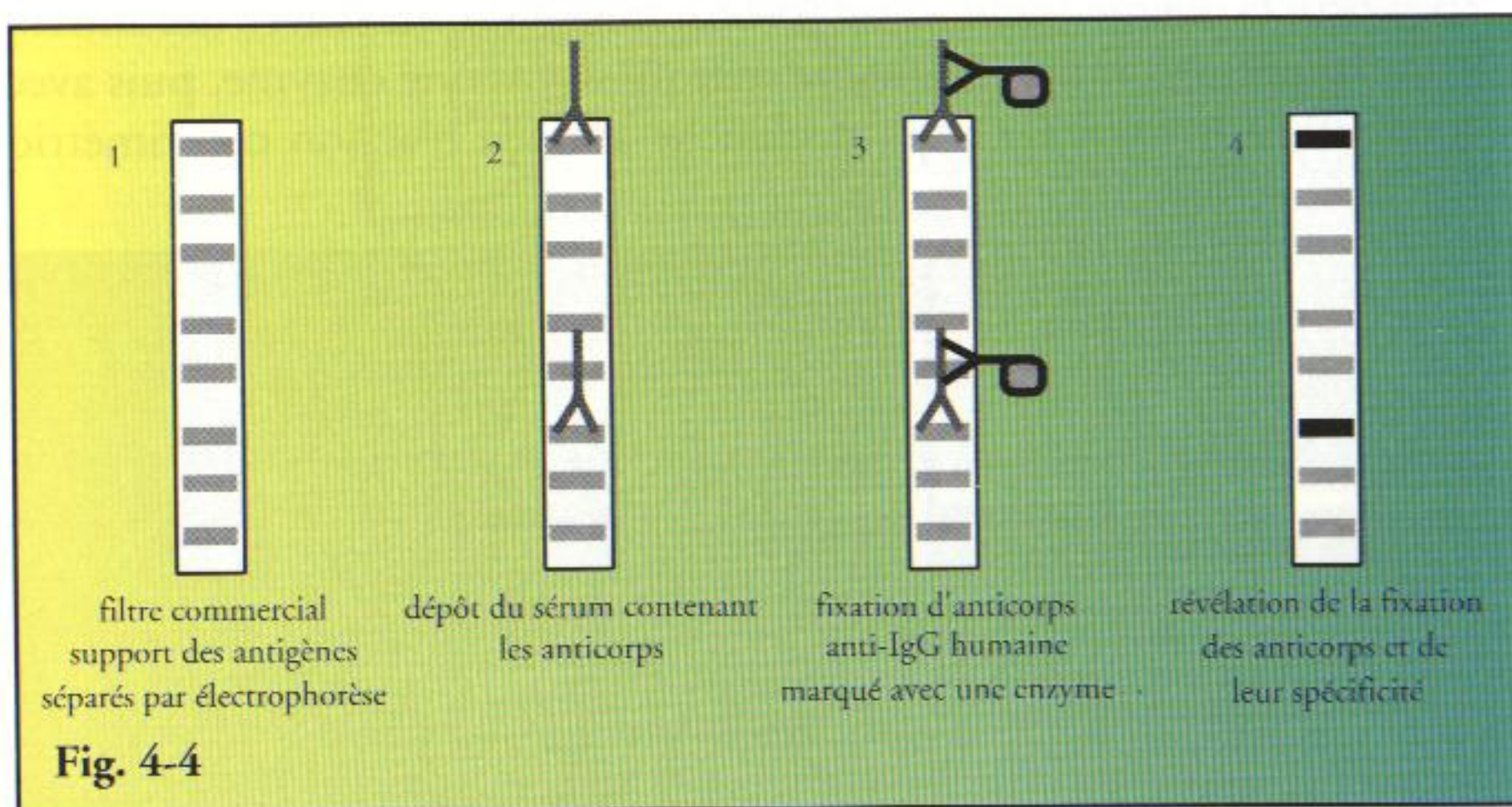


Fig. 4-3

Le Western blot (ou immunotransfert) est une technique de recherche des anticorps plus sophistiquée (fig 4-4). On utilise un filtre de nitrocellulose sur lequel ont été transférés les antigènes du VIH. Le sérum suspect est ensuite déposé sur ce filtre et les éventuels anticorps anti-VIH fixés sont révélés comme pour l'ELISA.

La caractéristique du Western blot est que les antigènes ont été séparés par électrophorèse préalablement à leur transfert sur le filtre où ils occupent des localisations différentes. Les anticorps anti-VIH se fixent sur ces différentes localisations selon leur affinité spécifique. On peut ainsi définir la présence d'anticorps dirigés contre les différentes parties du virus. Pour être positif, un Western blot doit révéler au moins un anticorps contre une protéine d'enveloppe (gp 120 ou gp 41) et contre une autre protéine virale (en général p24).

Le Western blot permet d'éliminer un certain nombre de réactions faussement positives en ELISA (où la présence d'un seul anticorps suffit à donner une positivité). C'est donc le test de confirmation indispensable devant un ELISA positif ; ainsi le diagnostic est établi par deux techniques différentes.



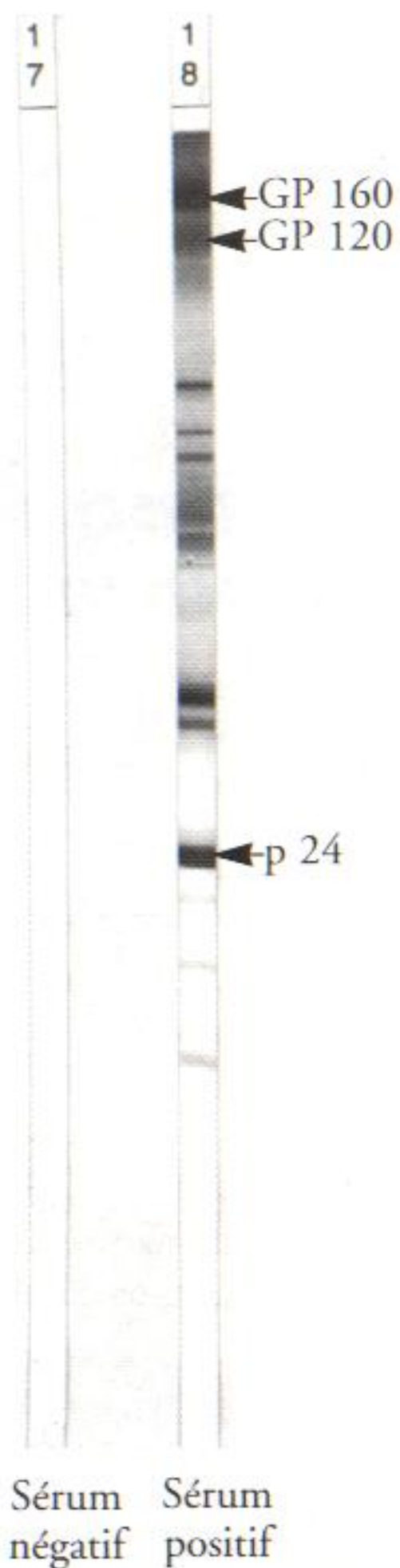


Fig. 4-5 : Western-blot pour le diagnostic de la séropositivité VIH. Document communiqué par L. Grangeot-Keros, Hôpital Antoine Béchère, Clamart.

5 - À partir d'une intradermoréaction

La réponse des lymphocytes T et l'hypersensibilité retardée

Les réactions cutanées induites par une intradermoréaction à la tuberculine constituent la forme classique de l'hypersensibilité retardée (HSR).

La tuberculine est une protéine antigénique majeure du BK et du BCG. La réaction d'hypersensibilité retardée fait suite à l'injection intradermique de tuberculine, chez un sujet préimmunisé. Un sujet peut être préimmunisé à la tuberculine, soit parce qu'il a été vacciné par le BCG (cas le plus fréquent en France), soit parce qu'il a été en contact avec le BK ; dans ce deuxième cas, il peut avoir eu une tuberculose, ou avoir éliminé le BK sans avoir fait de maladie apparente.

Ce sujet sensibilisé possède des lymphocytes T4 à mémoire, spécifiques de la tuberculine. Il faut un délai de deux à trois mois après le contact avec le BK ou le BCG pour que la réaction d'hypersensibilité retardée à la tuberculine soit démontrable. Après ce délai, l'injection intradermique de tuberculine déclenche une réponse secondaire des lymphocytes T4, au lieu d'injection : c'est la réaction d'hypersensibilité retardée. Après immunisation par le BK, la capacité de développer une telle réaction persiste toute la vie de l'individu, grâce aux lymphocytes T4 à longue durée de vie ; après vaccination par le BCG, cette mémoire immunitaire peut toutefois disparaître, conduisant à la négativation de l'intradermoréaction.

Après injection de la tuberculine à un sujet sensibilisé, la réaction d'hypersensibilité retardée apparaît au bout de 2 à 3 jours. Ce délai (> 48h) explique cette appellation, par opposition à l'hypersensibilité immédiate (due aux anticorps IgE) dont les manifestations cutanées se développent en quelques heures. La réaction se caractérise cliniquement par une rougeur, et surtout une induration cutanée ; si la réaction est importante, elle peut être phlycténulaire (présence de vésicules). Elle se caractérise histologiquement par un infiltrat de cellules mononucléées (lymphocytes T4 activés et macrophages).

Le mécanisme de la réaction d'hypersensibilité retardée est le suivant. La tuberculine est présentée aux lymphocytes T4 à mémoire par les macrophages et les cellules de Langerhans. Ces lymphocytes T4 prolifèrent et sécrètent des interleukines qui attirent et activent d'autres lymphocytes T4 et des macrophages. L'ensemble constitue un granulome, responsable de l'infiltration cellulaire et de l'inflammation. Parmi les interleukines impliquées dans cette réaction, il faut retenir : d'une part le facteur inhibiteur de la migration des macrophages (en anglais M.I.F. = « migration inhibitory factor »), interleukine encore mal caractérisée qui jouerait un rôle dans l'attraction des macrophages au site de la réaction, d'autre part l'interféron gamma, puissant activateur des macrophages.

L'hypersensibilité retardée est une des formes de l'immunité à médiation cellulaire (IMC). Cette immunité ne s'exerce pas par l'intermédiaire d'anticorps, mais grâce à des cellules capables d'éliminer l'antigène. La caractéristique expérimentale classique de l'immunité à médiation cellulaire est de ne pas être transférable par le sérum.

L'immunité à médiation cellulaire est basée sur la réponse spécifique des lymphocytes T vis-à-vis de l'antigène. Il existe deux types d'IMC qui mettent en jeu deux sous-populations de lymphocytes T et ont des rôles biologiques différents.

Dans un cas, l'élimination de l'antigène est réalisée par la constitution d'un granulome cellulaire où s'associent lymphocytes T activés et macrophages. Ce type d'IMC peut s'exercer vis-à-vis de l'ensemble des antigènes : molécules étrangères, micro-organismes, cellules étrangères... Le lymphocyte T en cause appartient à la sous-population T4 (fig 5-1).

L'autre type d'immunité à médiation cellulaire permet la destruction directe des cellules étrangères. Cette destruction est réalisée par des lymphocytes T tueurs, ou cytolytiques (CTL = cellules T lytiques). Elle est mise en jeu contre des cellules réellement étrangères à l'organisme (greffe), ou des cellules de l'organisme qui expriment à leur surface des antigènes étrangers et doivent être éliminées (cellules infectées par un virus, cellules tumorales). Le lymphocyte T en cause appartient à la sous-population T8 (fig 5-1).

Les lymphocytes T4 ne sont pas seulement responsables de la formation du granulome dans l'IMC ; ce sont également les cellules auxiliaires (helper) de l'ensemble des

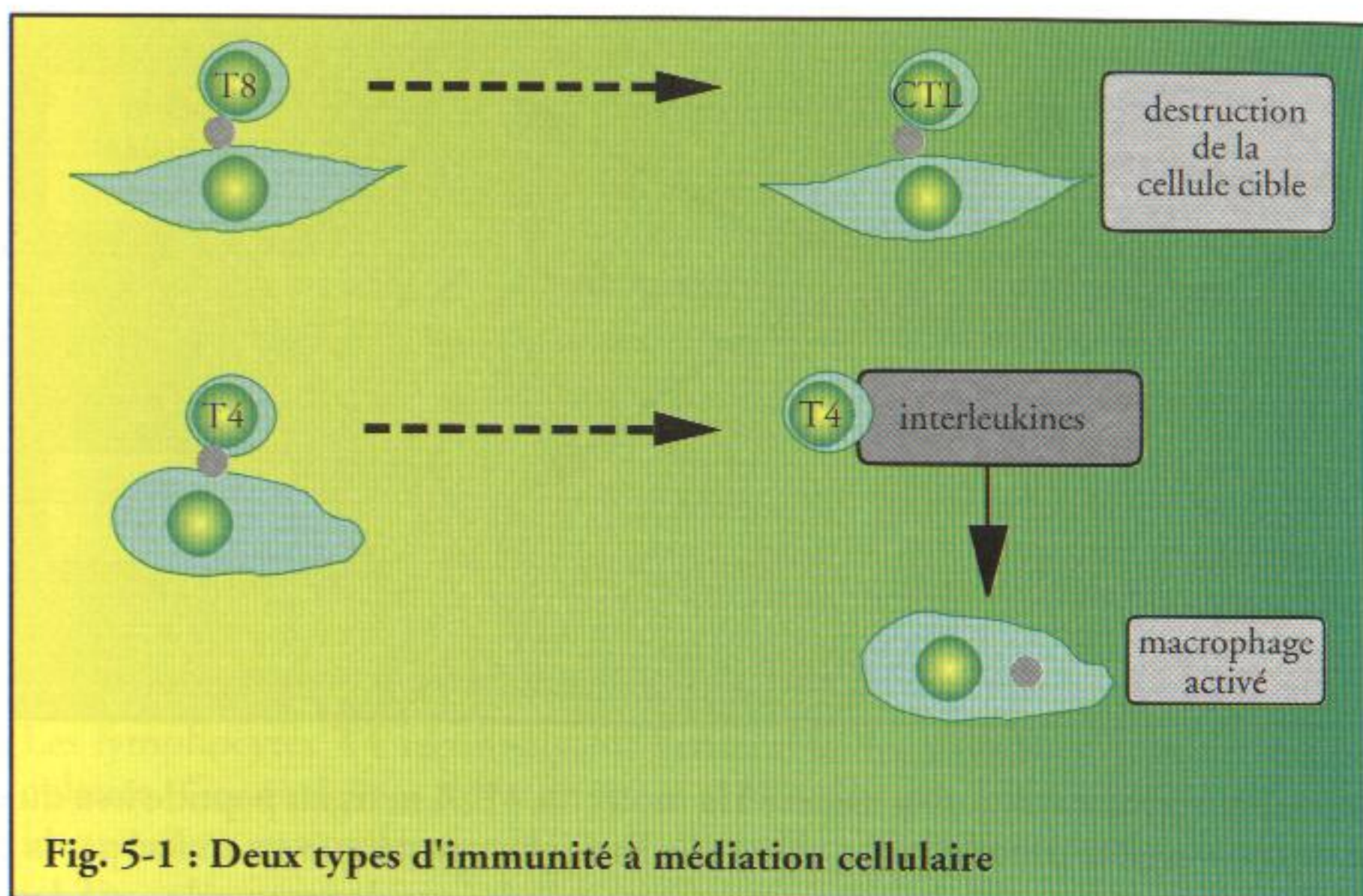


Fig. 5-1 : Deux types d'immunité à médiation cellulaire

réponses immunitaires (fig 5-2). Ils aident pour la production des anticorps (aide T4-B), pour la génération des CTL (aide T4-T8), et pour leur propre activation, par un mécanisme d'auto-amplification (aide T4-T4).

L'immunité à médiation cellulaire se déroule en trois étapes :

- La reconnaissance de l'antigène par le lymphocyte T.
- L'activation de ces lymphocytes T.
- L'expression de l'IMC qui est différente selon qu'il s'agit d'une réponse T4 ou T8.

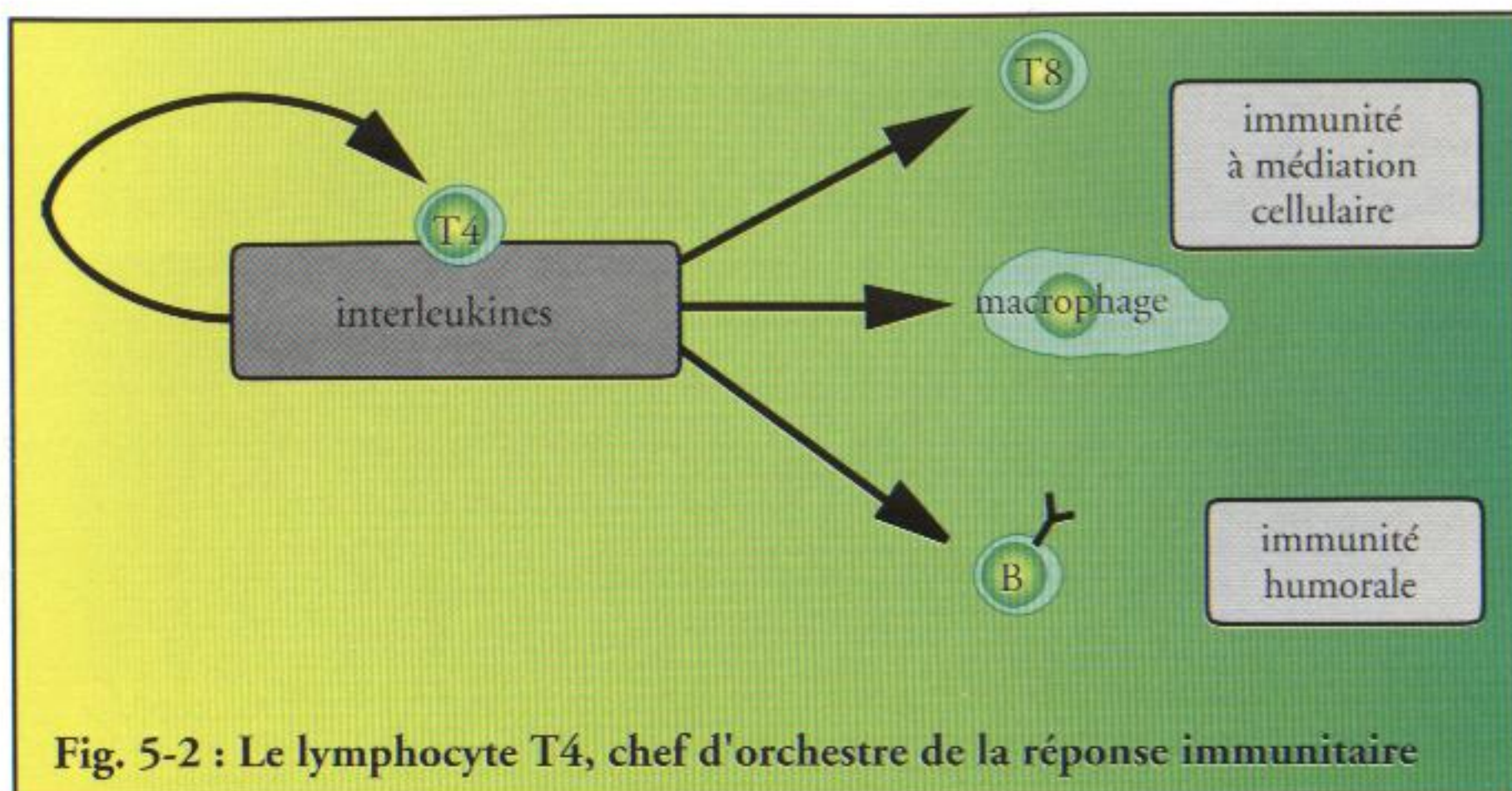
RECONNAISSANCE DE L'ANTIGÈNE PAR LES LYMPHOCYTES T

La première étape de l'activation des lymphocytes est la reconnaissance de l'antigène.

Le récepteur pour l'antigène des lymphocytes T ne reconnaît pas l'antigène lui-même, mais un fragment de celui-ci associé aux molécules HLA. Les molécules HLA sont situées à la membrane des cellules de l'organisme, et elles sont extrêmement polymorphes (différentes d'un individu à l'autre) et très antigéniques. C'est ce qui explique le rejet des greffes, dû à une réaction immunitaire du receveur vis-à-vis des molécules HLA du donneur. Dans le contexte des greffes, on appelle les molécules HLA, antigènes HLA (parce qu'ils induisent une réponse immunitaire).

Cette nécessité de l'association de l'antigène à HLA pour sa reconnaissance par les lymphocytes T explique trois caractéristiques fondamentales de celle-ci :

- Les lymphocytes T ne reconnaissent les antigènes que s'ils sont présents sur la membrane d'une autre cellule de l'organisme. Les molécules HLA étant membranaires, c'est seulement à la surface d'une cellule que peut se faire leur association à l'antigène. Ce



n'est pas l'antigène natif qui est associé à la molécule HLA mais un peptide issu du clivage de cet antigène protéique. Le clivage de l'antigène protéique est réalisé par la cellule à la surface de laquelle il est reconnu. Cette cellule joue donc un rôle actif dans la réponse lymphocytaire T. Le fait que le récepteur T reconnaisse des peptides associés à HLA explique que la réponse lymphocytaire T soit limitée aux antigènes protéiques.

- Les lymphocytes T ne reconnaissent que des antigènes protéiques.
- Cette reconnaissance n'est efficace que si la cellule provient du même organisme, ou si elle a des antigènes HLA identiques. En effet, au cours de leur maturation dans le thymus, les lymphocytes T « apprennent » à reconnaître les antigènes étrangers associés aux molécules HLA de l'organisme (c'est l'éducation des lymphocytes T, qui s'effectue lorsque les récepteurs pour les antigènes apparaissent à la surface des lymphocytes T). Les lymphocytes T ainsi éduqués ne savent pas reconnaître un antigène associé à une molécule HLA différente (c'est le cas d'une cellule provenant d'un individu différent). C'est ce qu'on appelle la restriction par HLA (ou par les produits du complexe majeur d'histocompatibilité).

La reconnaissance ne se produit donc que si l'antigène est sur la membrane d'une cellule de l'organisme et que s'il y est associé à une molécule HLA.

LES LYMPHOCYTES T UTILISENT DEUX TYPES DE MOLÉCULES HLA POUR RECONNAÎTRE LES ANTIGÈNES

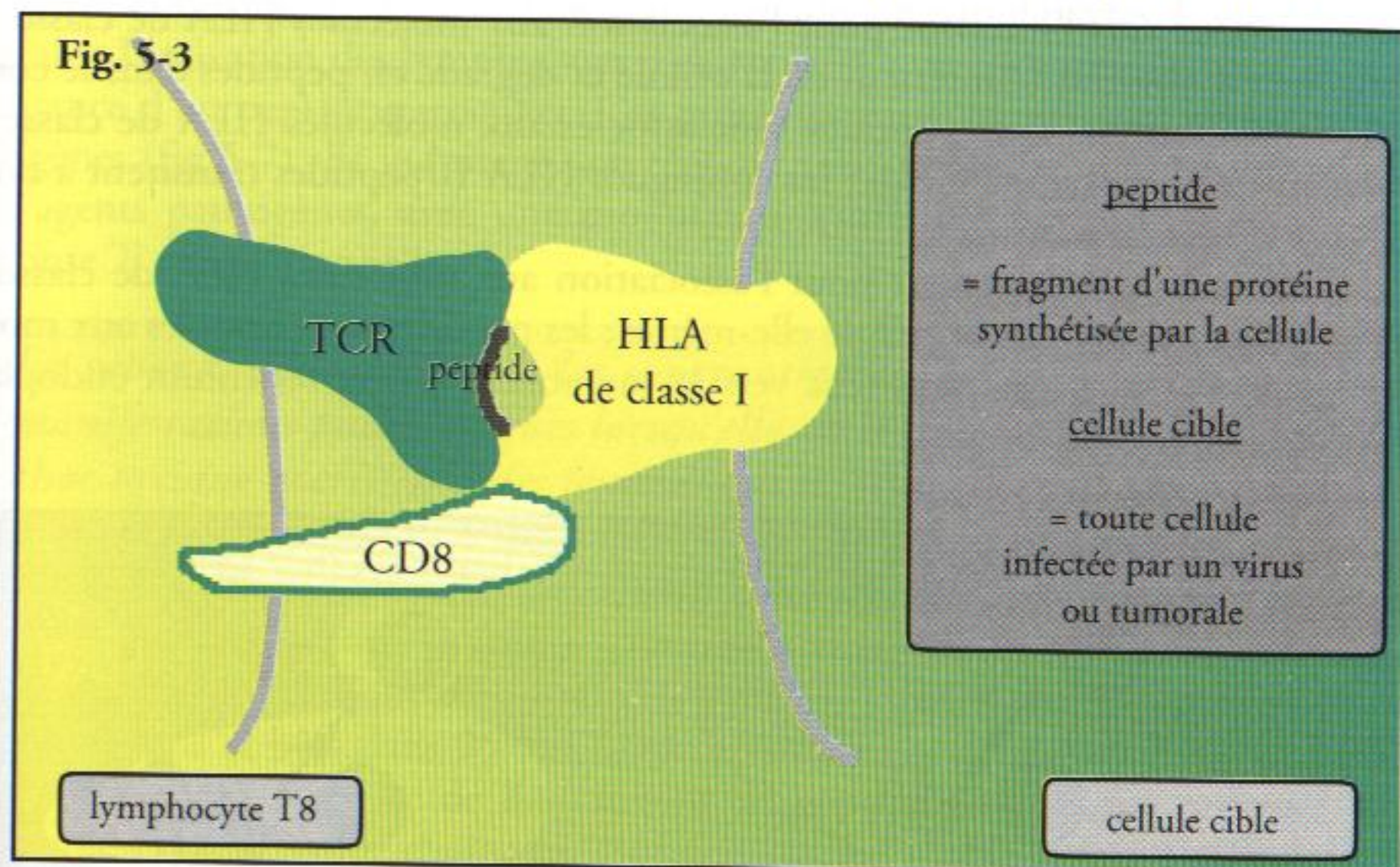
- Les molécules HLA de classe I, codées par les gènes de classe I (HLA-A, B et C). Elles sont situées sur toutes les cellules nucléées de l'organisme (donc absentes des globules rouges).
- Les molécules HLA de classe II, codées par les gènes de classe II (HLA-D). Elles sont situées uniquement sur certaines cellules du système immunitaire, appelées cellules présentatrices de l'antigène (macrophages, lymphocytes B).

Les deux sous-populations de lymphocytes T utilisent des molécules HLA différentes pour reconnaître les antigènes et reconnaissent ceux-ci à la surface de cellules différentes :

- Les lymphocytes T8 voient l'antigène associé aux molécules HLA de classe I, sur n'importe quelle cellule nucléée (fig 5-3).
- Les lymphocytes T4 voient l'antigène associé aux molécules HLA de classe II, sur le macrophage et les autres cellules présentatrices de l'antigène (fig 5-4).

Cette différence cadre avec les rôles biologiques respectifs des lymphocytes T4 et T8 :

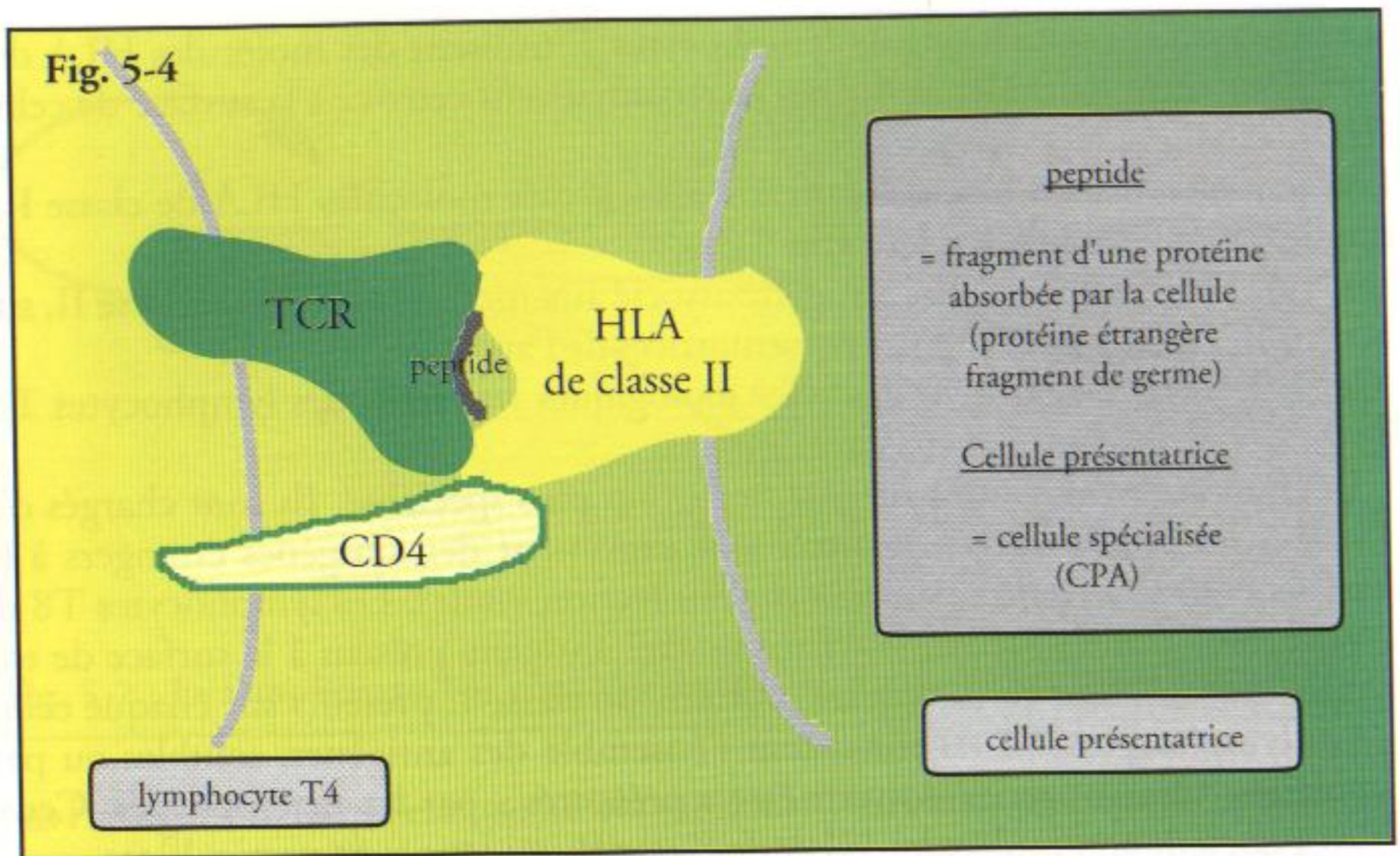
- Les lymphocytes T8 ont un rôle beaucoup plus spécialisé. Ils sont chargés d'éliminer les cellules de l'organisme qui expriment des antigènes étrangers à leur surface (c'est ce qui se passe en cas d'infection virale). Les lymphocytes T8 doivent donc pouvoir reconnaître un nouvel antigène présent à la surface de toute cellule et utilisent pour cela les produits de classe I, présents sur chaque cellule.
- Les lymphocytes T4 reconnaissent l'ensemble des antigènes, solubles ou particuliers. Ces antigènes doivent être « présentés » par les macrophages. Ceux-ci les associent aux molécules HLA de classe II qui leur sont particulières.



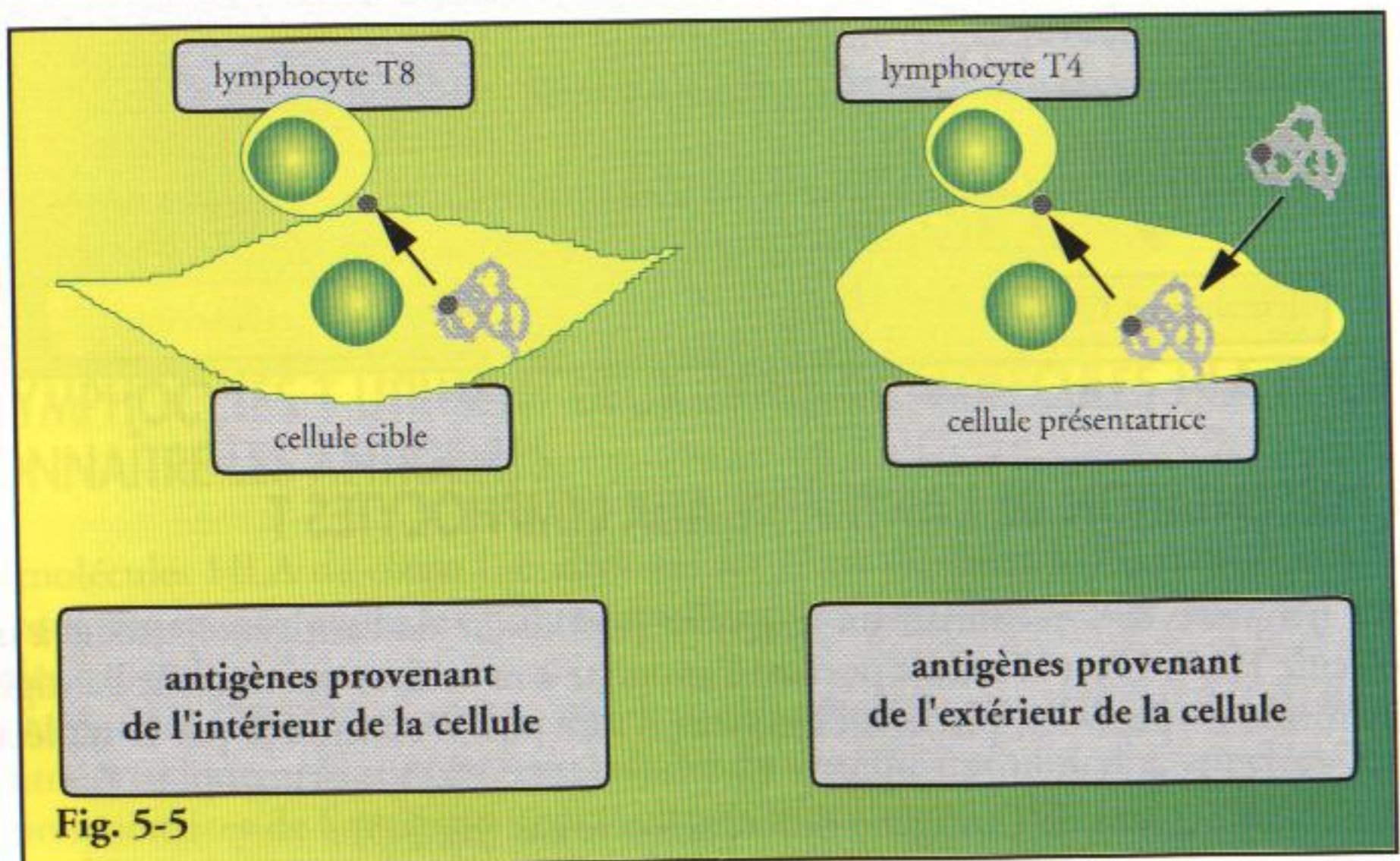
LA PRÉSENTATION DE L'ANTIGÈNE AUX LYMPHOCYTES T

Le lymphocyte T reconnaît un fragment peptidique de l'antigène, associé à une molécule HLA. C'est la cellule portant l'antigène à sa surface qui dégrade l'antigène sous forme de peptides, placés à l'intérieur d'une poche constituée par la molécule HLA.

Le cheminement de l'antigène diffère selon le cas (fig 5-5) :



- De l'extérieur vers l'intérieur pour l'association aux molécules HLA de classe II. L'antigène est absorbé à l'intérieur de la cellule et dégradé en peptides dans le compartiment endosomal ; ces peptides sont associés aux molécules HLA de classe II provenant de l'appareil de Golgi ; les conjugués HLA II/peptides transitent à nouveau vers la membrane.
- De l'intérieur vers l'extérieur pour l'association aux molécules HLA de classe I. L'antigène est produit par la cellule elle-même ; les peptides sont associés aux molécules HLA de classe I et transitent vers la membrane par le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi.



Les différents types de reconnaissance de l'antigène sont décrits dans le tableau suivant :

	lymphocyte B	lymphocyte T4	lymphocyte T8
Antigène	natif	dégradé	dégradé
Structure reconnue	antigène	peptide + HLA II	peptide + HLA I
Localisation de l'antigène	en solution ou membrane cell.	membrane cell. <i>via</i> endosome	membrane cell. <i>via</i> reticulum endoplasmique

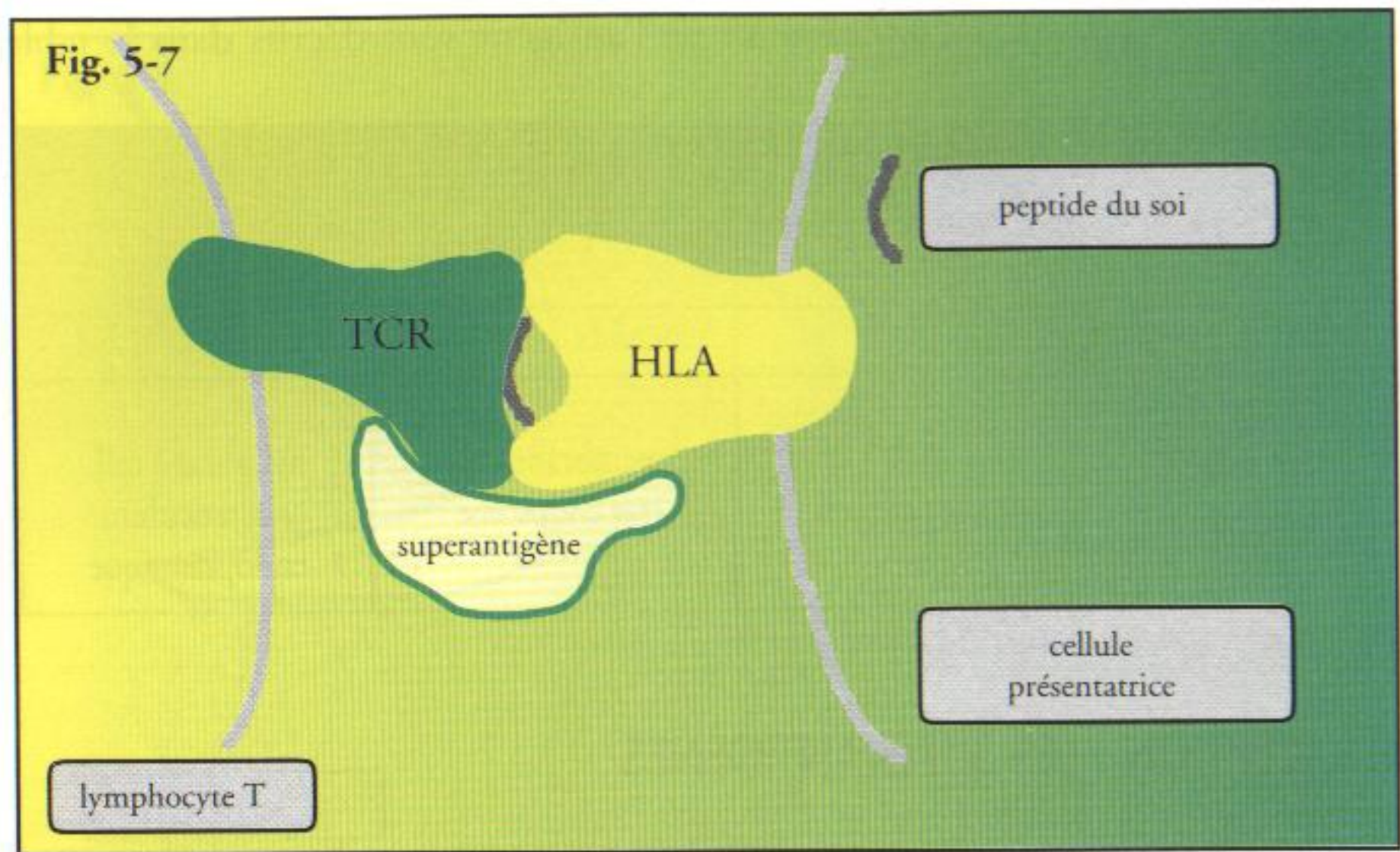
Fig. 5-6

UNE EXCEPTION : LES SUPERANTIGÈNES

Certaines protéines microbiennes antigéniques peuvent se fixer à la fois sur des molécules HLA et sur le TCR d'un grand nombre de lymphocytes T. Cette fixation entraîne l'activation des lymphocytes T, bien qu'elle ne corresponde pas à la reconnaissance d'un peptide particulier. Ces protéines antigéniques sont appelées superantigènes (fig 5-7). Ils induisent une réponse peu spécifique mais intense vis-à-vis des agents pathogènes, avec une production d'interleukines qui potentialisent la réponse T conventionnelle.

La réponse déclenchée par les superantigènes peut être responsable de manifestations pathologiques lorsqu'elle est trop violente. C'est le cas du choc toxique décrit chez des femmes qui ne changent pas assez fréquemment leurs tampons périodiques : il est dû à la libération d'une exotoxine staphylococcique qui se comporte comme un superantigène.

Le récepteur spécifique des lymphocytes T est le TCR. Il est constitué de deux chaînes, alpha et bêta dans 95 % des cas, et gamma et delta dans 5 %. Le TCR ne comporte qu'un seul site de liaison pour le peptide antigénique présenté par la molécule HLA. Chaque chaîne possède une partie variable et une partie constante, sur le modèle des immunoglobulines. De la même manière que pour les immunoglobulines, des phénomènes de réarrangements chromosomiques sont à l'origine de la diversité du répertoire du récepteur pour l'antigène porté par les lymphocytes T. Au niveau de la cellule précurseur, il existe quatre gènes codant pour les chaînes de ce récepteur : alpha, bêta, gamma et delta. Chaque gène contient un grand nombre de segments géniques dont la juxtaposition par réarrangements chromosomiques permettra la constitution d'un domaine variable fonctionnel. Selon que la cellule précurseur « décide » de réarranger les gènes codant pour les chaînes alpha et bêta ou pour les chaînes gamma et delta, le lymphocyte mature appartiendra à la sous-



population lymphocytaire T alpha-bêta ou gamma-delta. La même recombinaison semble intervenir pour la différenciation lymphocytaire T et B.

ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T

MÉCANISMES GÉNÉRAUX DE LA RÉPONSE LYMPHOCYTAIRE T

La réponse lymphocytaire repose sur deux types de stimulations, des signaux transmis par contact cellulaire direct et des signaux à courte distance.

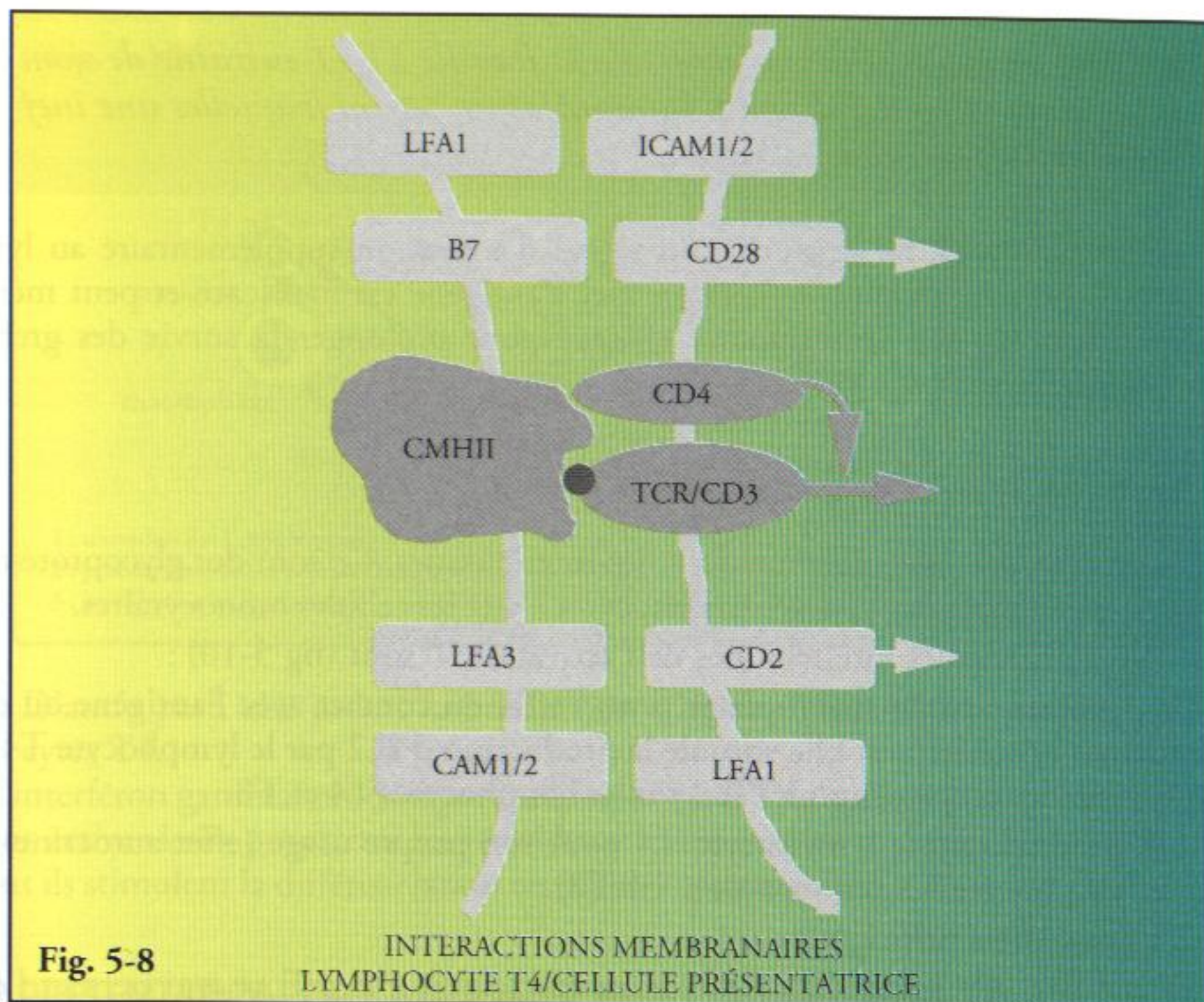
Les signaux par contact cellulaire direct

Dans le cas des lymphocytes T, ils résultent d'échanges d'information entre la cellule présentatrice de l'antigène et le lymphocyte T. Des couples de molécules de membrane interagissent, à la fois pour maintenir le contact entre les deux cellules et pour transmettre des signaux d'activation vers le lymphocyte T.

Ces couples de molécules de membrane sont (fig 5-8) :

- Le couple (peptide + HLA)/TCR. L'activation par le TCR est nécessaire pour une réponse dans les conditions physiologiques, ce qui maintient la spécificité et la restriction par HLA de la réponse. Le signal est transmis par le complexe CD3 (fig 5-9).

Certains déficits immunitaires congénitaux sont dus à des anomalies du complexe CD3 qui empêchent la transmission du signal antigénique au lymphocyte T.



L'anticorps monoclonal OKT3 (Orthoclone[®]) est dirigé contre l'une des molécules du complexe CD3. Il reconnaît donc tous les lymphocytes T. Son administration entraîne une immunosuppression importante, ce qui en fait l'une des méthodes utilisées pour l'immunosuppression dans les greffes d'organes.

- Le couple HLA/CD4 ou HLA/CD8 : la liaison de CD4 à une molécule de classe II, ou de CD8 à une molécule de classe I permet:
 - . une sélectivité des lymphocytes T4 (CD4 +) pour les antigènes présentés par HLA II et des lymphocytes T8 (CD8 +) pour les antigènes présentés par HLA I ; CD4 reconnaît la partie non polymorphique de HLA II, et CD8 la partie non polymorphique de HLA I.
 - . une stabilisation de la liaison (peptide + HLA)/TCR.
 - . un rapprochement de CD4 et de CD3 à la membrane du lymphocyte T, ce qui permet à CD4 d'intervenir dans les signaux déclenchés par CD3.
- Le couple LFA3/CD2 : il transmet un signal qui potentialise les précédents.
- Le couple ICAM-1/LFA-1 : il permet une stabilisation des contacts cellulaires.

Le déficit congénital en molécules de la famille LFA1 entraîne de nombreuses anomalies des défenses immunitaires, parmi lesquelles une inefficacité de coopération cellulaire.

- Le couple B7/CD28 : il fournit un signal d'activation supplémentaire au lymphocyte T. En son absence, le contact avec l'antigène est inefficace et peut même induire une tolérance immunitaire, efficace pour prolonger la survie des greffes expérimentales.

Les signaux à courte distance

Ils sont transmis essentiellement par les interleukines. Ce sont des glycoprotéines produites principalement par les lymphocytes T4 et les cellules monocytaires.

Les trois principales interleukines de l'activation T sont (fig 5-10) :

- l'IL1, produite par le macrophage, sous l'effet du contact avec l'antigène ou des endotoxines bactériennes. Elle stimule la production d'IL2 par le lymphocyte T4 et l'acquisition de récepteurs pour l'IL2 par les lymphocytes T4 et T8.
- L'IL2, produite par le lymphocyte T4 pour son propre usage (effet autocrine) et pour le lymphocyte T8 (coopération T4-T8).

L'IL2 a deux effets principaux :

- . D'une part, elle induit la prolifération des lymphocytes T, ce qui permet l'expansion des clones répondant à l'antigène, en même temps que l'amorçage d'une boucle d'amplification de la réponse, puisque chaque cellule-fille continue à produire de l'IL2.

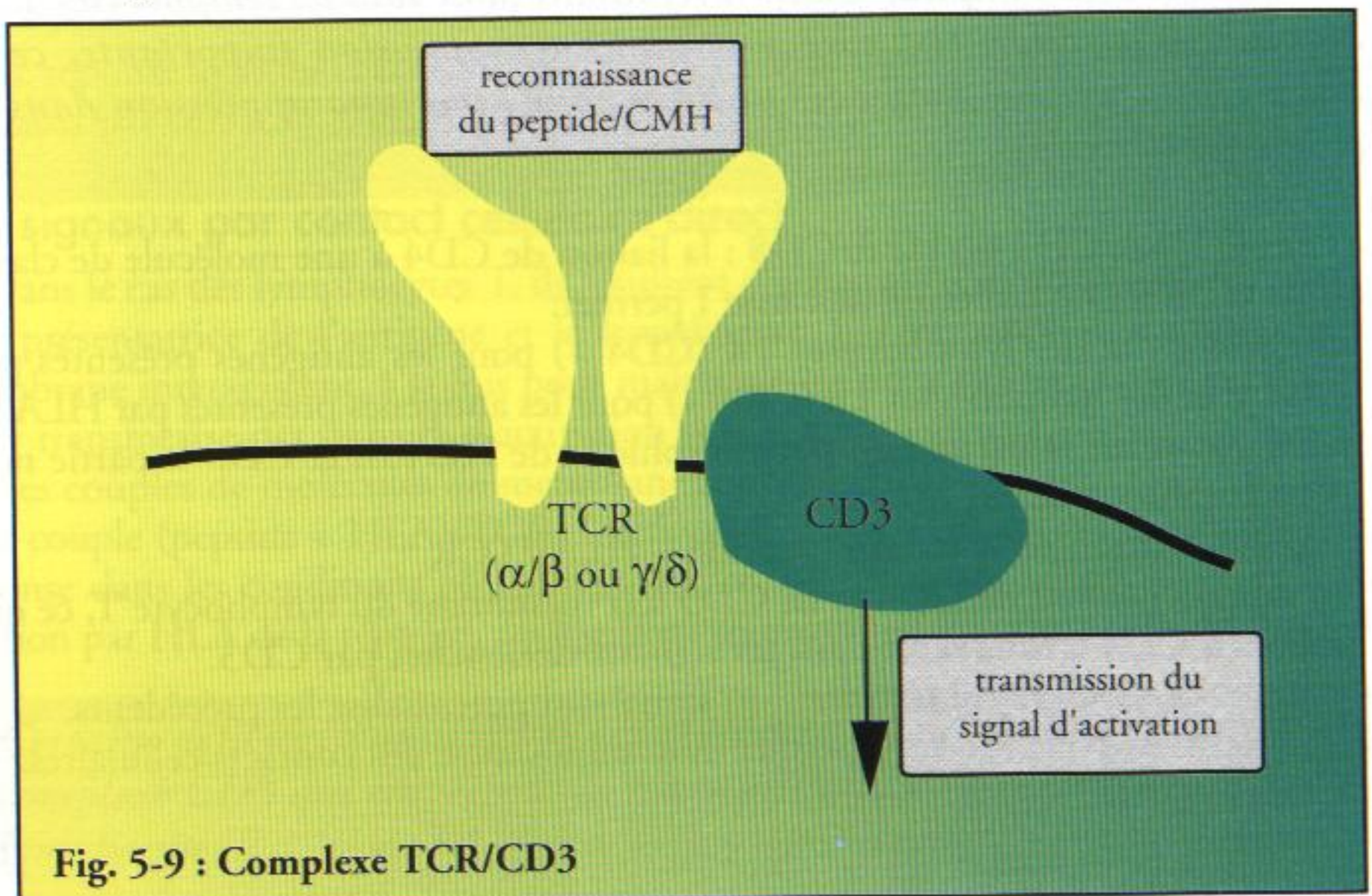
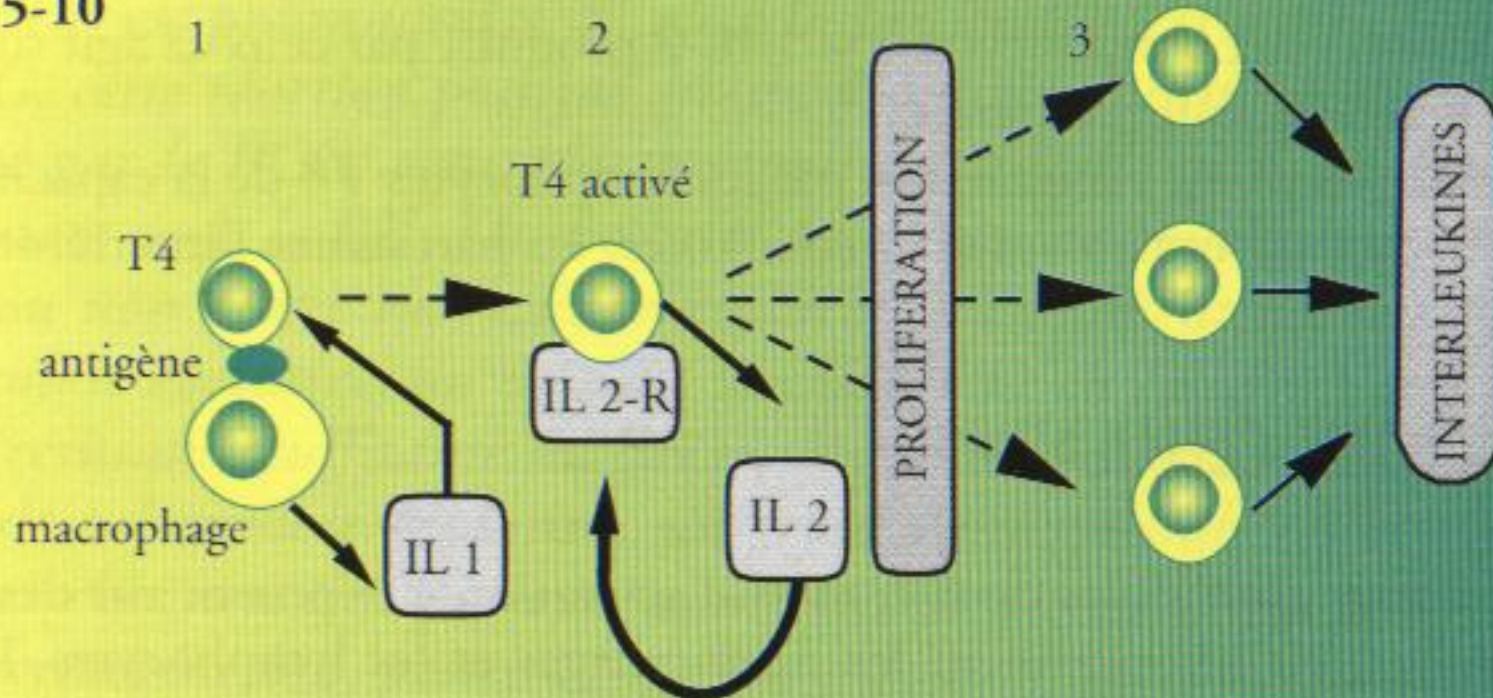


Fig. 5-10

1 : activation par l'antigène et par l'IL 1

2 : production d'IL2 et expression de son récepteur (IL2-R)

3 : prolifération et production d'interleukines

. D'autre part, elle induit la production d'autres interleukines par les lymphocytes T4.

- L'interféron gamma, produit par les lymphocytes T4, qui agit sur les macrophages pour activer leurs propriétés bactéricides et cytotoxiques et sur les lymphocytes T8 dont ils stimulent la différenciation en cellules cytotoxiques.

LA PRÉSENTATION DE L'ANTIGÈNE AUX LYMPHOCYTES T4

La densité des molécules HLA de classe II sur les macrophages est variable. Elle est augmentée par l'interféron gamma produit par les lymphocytes T4 activés. Ainsi les macrophages activés par l'interféron gamma, au sein d'une réaction d'hypersensibilité retardée, seront-ils plus aptes à présenter l'antigène (plus de molécules HLA de classe II). Ce mécanisme amplifie la capacité de réponse des lymphocytes T4 (meilleure présentation de l'antigène).

Les macrophages ne sont pas les seules cellules présentatrices de l'antigène pour les lymphocytes T. Au moins deux autres cellules portant des molécules HLA de classe II peuvent également jouer ce rôle : ce sont les cellules dendritiques dans les organes lymphoïdes et les cellules de Langerhans dans l'épiderme.

ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T8

La première étape est la reconnaissance de l'antigène en association avec une molécule HLA de classe I, à la surface d'une cellule de l'organisme. Par exemple un hépatocyte infecté par un virus, qui exprime à sa surface des antigènes viraux (associés aux molécules HLA de classe I). Les lymphocytes T8 activés acquièrent un récepteur pour l'IL-2, et deviennent sensibles à cette interleukine.

La deuxième étape repose sur l'effet de l'IL-2. Celle-ci est produite par les lymphocytes T4, activés en parallèle : des antigènes du même virus ont été ingérés par

les macrophages, et sont présentés par ceux-ci (en association avec les molécules HLA de classe II) aux lymphocytes T4. L'IL-2 produite par ceux-ci agit sur les lymphocytes T8 activés, qui prolifèrent.

La troisième étape est l'acquisition par les lymphocytes T8 de la capacité de lyser la cible. Elle dépend également d'interleukines, en particulier l'interféron gamma.

COOPÉRATIONS CELLULAIRES

Comme l'activation B, les deux formes d'activation T reposent sur des coopérations cellulaires, où interviennent les macrophages et les lymphocytes T4 helper. Ces coopérations cellulaires sont nécessaires à la réponse mais peuvent aussi la réguler négativement.

Les points suivants sont à retenir :

- L'activation du précurseur (T4 ou T8) par l'antigène nécessite une cellule présentatrice de l'antigène.
- Elle n'est complète, conduisant à la production d'effecteurs (plasmocytes, T4 effecteurs ou CTL) qu'en présence de lymphocytes T4-helper, eux-mêmes activés par l'antigène et le macrophage.
- Elle est soumise à une régulation négative par des lymphocytes T-suppresseurs (T4 ou T8 selon les cas) et par des macrophages.
- Elle n'est optimale que si les cellules qui coopèrent expriment les mêmes molécules HLA.

LES EXPRESSIONS DE L'IMMUNITÉ À MÉDIATION CELLULAIRE DEPENDANT DES LYMPHOCYTES T4

Revenons à l'intradermoréaction à la tuberculine : elle permet d'explorer in vivo l'immunité à médiation cellulaire.

Les réactions d'hypersensibilité retardée constituent donc un indicateur de la fonction des lymphocytes T4. En raison du rôle de ces cellules dans l'ensemble des réponses immunitaires, ces tests permettent d'avoir une idée assez globale des capacités de réponse d'un patient.

Dans l'exemple de la tuberculine, si le sujet est capable de développer une hypersensibilité retardée à la tuberculine, il a un test positif ; dans le cas contraire il a un test négatif.

- Un test à la tuberculine positif veut dire à la fois que le sujet est pré-immunisé et qu'il a une immunité à médiation cellulaire normale :

Le patient est préimmunisé. Si on a la certitude qu'il a été vacciné par le BCG, cette réaction positive atteste de son immunité. S'il n'a pas été vacciné par le BCG, cette réaction positive signifie qu'il est donc entré en contact avec le BK. On ne peut tirer aucune conclusion sur l'existence ou non d'une tuberculose évolutive au moment du test. S'il y a tuberculose évolutive, on ne peut pas non plus en conclure que le sujet a une résistance suffisante au BK pour guérir sans traitement. En l'absence de tuberculose évolutive, un traitement antituberculeux peut se justifier chez certains patients non vaccinés par le BCG et ayant une intradermoréaction positive : primo-infection récente, patients chez qui on se propose d'entreprendre un traitement corticoïde ou immunosuppresseur, sujets séropositifs pour le VIH.

- Un test cutané à la tuberculine négatif signifie :*
 - Soit le sujet n'a jamais été en contact avec le BCG ou le BK, et l'on ne peut préjuger de l'état de son immunité à médiation cellulaire.*
 - Soit le sujet a été en contact avec le BK, ce qui peut être attesté par l'anamnèse ou parce qu'il avait antérieurement une réaction positive. Il a vraisemblablement un déficit de l'immunité à médiation cellulaire.*
 - En revanche, l'immunité à la tuberculine conférée par le BCG peut s'éteindre, ce qui explique qu'un sujet vacciné par le BCG puisse avoir une négativation de sa réaction cutanée à la tuberculine sans avoir nécessairement de déficit de l'immunité à médiation cellulaire.*

On voit donc que l'intérêt du test d'hypersensibilité retardée ne réside pas dans le diagnostic d'une infection. Certes, un test négatif, chez un sujet dont l'immunité à médiation cellulaire est normale, rend le diagnostic peu probable (mais non exclu, puisqu'il faut 2 à 3 mois après le contact avec le germe pour que l'hypersensibilité retardée puisse s'exprimer). Le test d'hypersensibilité retardée permet de faire un diagnostic rétrospectif chez un sujet non vacciné et surtout de tester l'immunité à médiation cellulaire s'il a été en contact avec le germe. Le principal problème posé par l'utilisation des tests d'hypersensibilité retardée dans cette optique est qu'ils ne sont informatifs que lorsqu'on utilise un antigène vis-à-vis duquel la majorité de la population a été en contact. C'est l'intérêt de la tuberculine (en France où la majorité des adultes jeunes a été vaccinée par le BCG).

Certains tests (Multitest®) utilisent une batterie d'antigènes courants.

La véritable fonction de l'hypersensibilité retardée est la défense contre les germes à développement intracellulaire.

Les germes à développement intracellulaire, comme le BK, le bacille de la lèpre, les brucelles, les listeria, les toxoplasmes, sont phagocytés par les macrophages, mais sont capables de proliférer à l'intérieur même de ceux-ci. Pour les éliminer, les macrophages doivent accroître leur capacité de destruction. La destruction de ces germes nécessite donc, non seulement une phagocytose (possible même chez un individu non immunisé), mais également une destruction intracellulaire efficace (qui n'a lieu que chez les sujets immunisés). Ce sont les lymphocytes T4 spécifiques du germe qui activent ce processus : les macrophages activés par des lymphocytes T4 spécifiques augmentent par un facteur 1000 leur capacité à détruire les germes intracellulaires. Cette activation est due à l'effet d'interleukines produites par les lymphocytes T4, en particulier l'interféron gamma.

Cette intervention des lymphocytes T4 dans la destruction des germes au sein des macrophages est en fait leur rôle biologique essentiel dans la défense de l'organisme. On peut considérer que l'hypersensibilité retardée telle qu'on l'explore au niveau cutané n'est qu'une manifestation annexe de l'immunité des lymphocytes T4. Elle constitue un indicateur de celle-ci, mais n'est pas nécessairement corrélée à l'efficacité de la défense contre le germe. Ainsi, dans la tuberculose avant l'ère des antibiotiques, les patients qui mouraient de cette maladie avaient (sauf au stade terminal) une hypersensibilité retardée positive à la tuberculine. Ils avaient donc des lymphocytes T4 immuns contre le BK, mais leur réponse vis-à-vis de celui-ci était insuffisante pour permettre l'élimination du germe.

LES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ RETARDÉE EN IMMUNOPATHOLOGIE

L'hypersensibilité de contact survient lors de la manipulation répétée à mains nues de produits ménagers ou industriels. On peut citer les exemples de l'allergie à la streptomycine chez les infirmières, la gale du cimentier ou probablement l'allergie au latex des gants chez les chirurgiens...

Elle est due à une réaction de type hypersensibilité retardée développée vis-à-vis d'une substance de faible poids moléculaire, capable de pénétrer dans la peau et de se conjuguer aux protéines de celle-ci.

Ce phénomène peut être utilisé pour tester l'immunité cellulaire par induction délibérée. L'agent inducteur de sensibilité de contact le plus utilisé est le DNCB (dinitrochlorobenzène). Dans ce cas, la majorité des sujets est non immunisée. On

va donc sensibiliser délibérément le sujet, attendre quelques semaines, et tester sa réactivité. On explore ainsi les deux phases de la réponse des lymphocytes T4 : sensibilisation, puis capacité à produire une réaction d'hypersensibilité retardée. Ce type de test présente deux inconvénients qui le rendent peu utilisable en pratique, d'une part la nécessité de voir le patient à trois reprises (sensibilisation, test, lecture du test), d'autre part le caractère désagréable des réactions.

Les granulomes d'hypersensibilité s'observent au cours de certaines maladies infectieuses, au site de l'infection (tuberculose, lèpre...). Ces granulomes peuvent jouer un rôle dans les manifestations de la maladie, à côté de celles liées à l'agressivité du germe lui-même. Dans certains cas, on observe le même type de granulome, autour d'un corps étranger, ou sans qu'il y ait d'antigène détectable. Le cas le plus classique est la sarcoïdose. Elle est due à une accumulation, en divers points du corps (par exemple les alvéoles pulmonaires) de lymphocytes T4 et de macrophages activés. Les manifestations de la maladie sont dues à cette réaction de type hypersensibilité retardée.

Pour aller plus loin : les clones T

Les clones T sont au lymphocyte T ce que les anticorps monoclonaux sont aux immunoglobulines.

Le principe consiste à cultiver les lymphocytes d'un sujet en présence d'un antigène et d'interleukine 2, ce qui permet la multiplication des lymphocytes T spécifiques de l'antigène. Il est possible de cultiver ces cellules et d'engendrer leur expansion pendant plusieurs semaines pour en obtenir de grandes quantités. On peut ensuite sélectionner des clones de lymphocytes T à partir de ces cellules : ces clones qui reconnaissent chacun une spécificité antigénique (un peptide présenté par une molécule HLA d'un seul type) peuvent être entretenus indéfiniment. De même que les immunoglobulines de myélome ont permis de caractériser la structure des anticorps, les clones T ont constitué des outils indispensables pour la compréhension des mécanismes de l'immunité à médiation cellulaire (structure et fonction du TCR, caractérisation des interleukines...).

U. S. Department of the Interior
Bureau of Land Management
Washington, D. C. 20250

File No. 100-100000
Date: 10/1/70

The following is a summary of the information received from the Bureau of Land Management, U. S. Department of the Interior, regarding the proposed action of the Bureau of Land Management, U. S. Department of the Interior, to acquire certain lands in the State of California. The proposed action is to acquire certain lands in the State of California for the purpose of establishing a national monument. The proposed action is to acquire certain lands in the State of California for the purpose of establishing a national monument. The proposed action is to acquire certain lands in the State of California for the purpose of establishing a national monument.

Very truly yours,
[Signature]

The following is a summary of the information received from the Bureau of Land Management, U. S. Department of the Interior, regarding the proposed action of the Bureau of Land Management, U. S. Department of the Interior, to acquire certain lands in the State of California. The proposed action is to acquire certain lands in the State of California for the purpose of establishing a national monument. The proposed action is to acquire certain lands in the State of California for the purpose of establishing a national monument. The proposed action is to acquire certain lands in the State of California for the purpose of establishing a national monument.

The following is a summary of the information received from the Bureau of Land Management, U. S. Department of the Interior, regarding the proposed action of the Bureau of Land Management, U. S. Department of the Interior, to acquire certain lands in the State of California. The proposed action is to acquire certain lands in the State of California for the purpose of establishing a national monument. The proposed action is to acquire certain lands in the State of California for the purpose of establishing a national monument. The proposed action is to acquire certain lands in the State of California for the purpose of establishing a national monument.

6 - À partir d'une mononucléose infectieuse

La réponse des lymphocytes T8 et la cytotoxicité cellulaire

La mononucléose infectieuse est due à l'infection des lymphocytes par le virus d'Epstein-Barr (EBV). Cette infection déclenche une réponse des lymphocytes T cytotoxiques qui détruisent les lymphocytes B infectés. Ces lymphocytes cytotoxiques activés sont visibles dans le sang circulant sous la forme des grandes cellules bleutées caractéristiques des syndromes mononucléosiques.

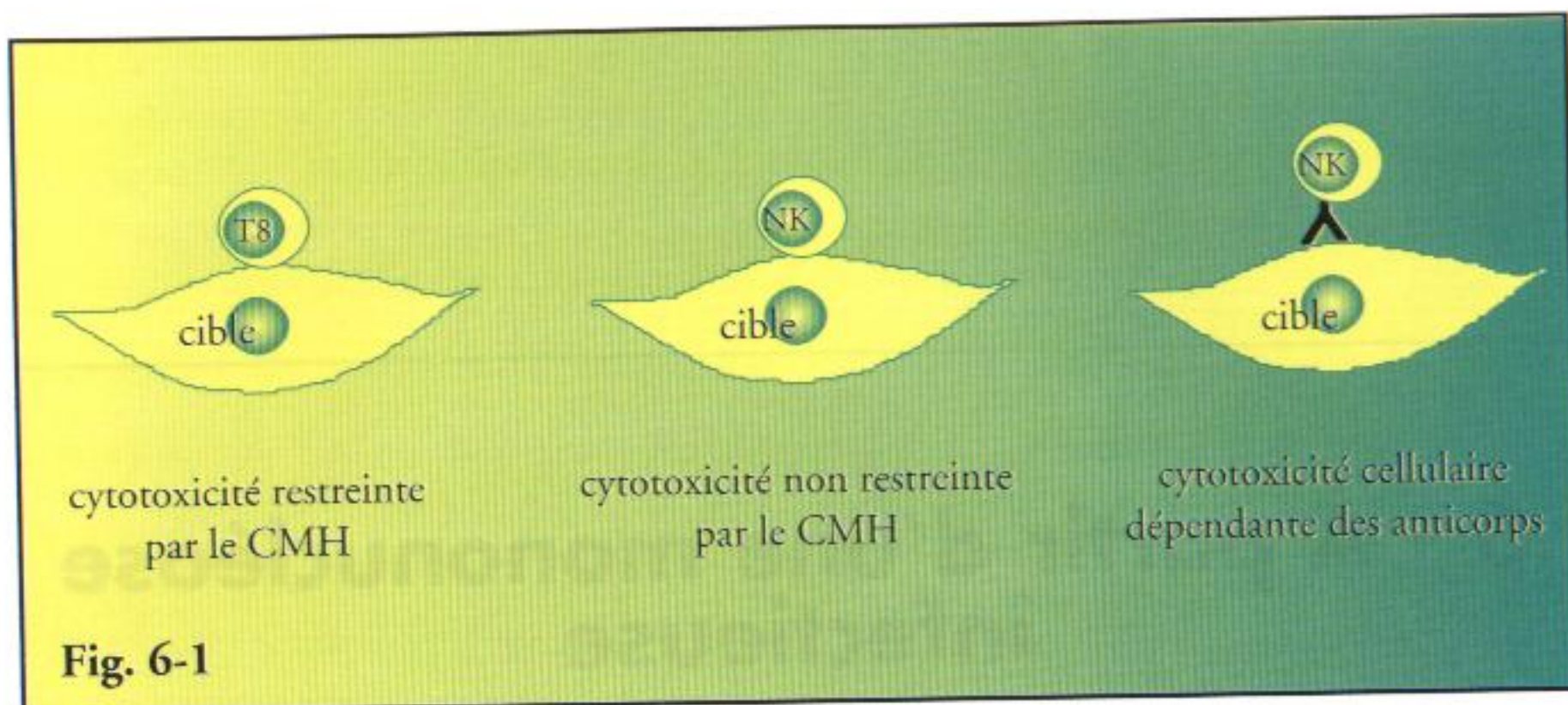
La cytotoxicité cellulaire permet d'éliminer les cellules exprimant à leur membrane un antigène étranger. C'est le cas des cellules infectées par les virus, des cellules cancéreuses et des cellules de greffe.

Dans ces différents cas de figure le mécanisme de destruction est identique. La cellule cytotoxique entre en contact avec la cellule cible et induit sa destruction par deux phénomènes complémentaires :

- La création de pores dans la membrane cellulaire, grâce à des protéines appelées perforines.
- L'induction d'un suicide cellulaire (apoptose) : la cellule cible reçoit une information qui déclenche la fragmentation de son ADN.

La reconnaissance de la cible par les lymphocytes tueurs peut se faire selon trois modalités différentes (fig 6-1) :

- La cytotoxicité restreinte par le complexe majeur d'histocompatibilité (HLA).
- La cytotoxicité non restreinte par le complexe majeur d'histocompatibilité.
- La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps.



LA CYTOTOXICITÉ RESTREINTE PAR LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITÉ (HLA)

Elle est qualifiée ainsi pour son mode d'action. Les lymphocytes T8 activés se transforment en cellules tueuses (CTL = cellule T lytique). Celles-ci vont détruire les cellules possédant la même spécificité que celles qui ont activé les lymphocytes T8 qui leur ont donné naissance. Le CTL est spécifique d'un ensemble peptide + HLA de classe I. Ainsi, la caractéristique essentielle de la lyse par les CTL tient au mode de reconnaissance de la cible.

La destruction de la cible nécessite un contact cellulaire cible/CTL, qui repose sur les mêmes couples de molécules que celui impliqué dans l'activation des lymphocytes T8. Brièvement, il s'agit des couples (peptide + HLA I)/TCR, HLA I/CD8, LFA3/CD2, ICAM-1/LFA-1, B7/CD28.

Cette destruction se fait par contact direct, sans intervention de médiateurs extérieurs de type complément. Chaque CTL peut détruire successivement plusieurs cibles.

LA CYTOTOXICITÉ NON RESTREINTE PAR LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITÉ

C'est la cytotoxicité exercée par les cellules NK (« natural killer ») et les cellules « LAK » (cellules activées pour exercer le phénomène de « lymphokine activated killing »).

Les cellules NK, présentes naturellement dans le sang, appartiennent à la population ni T ni B, qui a été décrite plus haut, et représentent moins de 10 % des lymphocytes circulants. Elles sont capables de détruire certaines cellules tumorales ou infectées par un virus dont elles reconnaissent les modifications de façon peu spécifique : elles distinguent ces cibles des cellules normales, mais ne distinguent pas les cibles entre elles. Les cellules NK reconnaissent leurs cibles par l'intermédiaire de molécules non encore caractérisées qui n'interagissent pas avec les molécules HLA de la cible. Il s'agit d'une cytotoxicité non restreinte par le complexe majeur d'histocompatibilité.

Les mêmes mécanismes de reconnaissance sont utilisés par les cellules « LAK » qui sont obtenues en stimulant les cellules sanguines avec de fortes concentrations d'IL2. Ce processus entraîne la prolifération de cellules ni T ni B et leur différenciation en cellules « LAK ».

Les cellules « LAK », réinjectées au malade en association avec de l'IL2 peuvent entraîner des régressions tumorales.

LA CYTOTOXICITÉ CELLULAIRE DÉPENDANTE DES ANTICORPS

Il s'agit d'un phénomène faisant intervenir des anticorps IgG et une cellule cytotoxique NK possédant un récepteur pour le Fc des IgG.

L'IgG se fixe sur un antigène membranaire de la cellule-cible. La cellule cytotoxique se fixe sur l'IgG par son récepteur pour le Fc des IgG.

Cette fixation :

- Permet un contact entre la cellule cytotoxique et la cellule-cible.
- Fournit à la cellule cytotoxique un signal d'activation qui déclenche la destruction de la cible.

Ainsi la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps constitue :

- Un mécanisme de ciblage par des anticorps IgG (en général de forte affinité) pour des cellules cytotoxiques non spécifiques, leur conférant artificiellement une spécificité.
- Un mécanisme effecteur pour les IgG, complémentaire de la destruction de la cellule-cible par le complément.

Ces cytotoxicités lymphocytaires sont complémentaires et interviennent à des moments différents de la réponse.

La cytotoxicité non restreinte par le complexe majeur d'histocompatibilité est exercée par des lymphocytes NK qui préexistent à l'introduction de l'antigène : elle constitue donc une première ligne de défense lors de l'infection par un virus.

La cytotoxicité restreinte par le complexe majeur d'histocompatibilité n'apparaît qu'au bout d'une semaine, temps nécessaire à la différenciation des lymphocytes T8 en CTL. Sa spécificité la rend particulièrement efficace pour éliminer les cellules infectées.

La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps conjugue l'efficacité du mécanisme de cytotoxicité cellulaire et la très grande affinité des IgG pour l'antigène.

Ces cytotoxicités lymphocytaires sont complétées par une cytotoxicité macrophagique.

LA CYTOTOXICITÉ MACROPHAGIQUE

Les macrophages activés, notamment par l'interféron gamma, peuvent détruire certaines cellules tumorales de voisinage. Ce phénomène n'implique aucune reconnaissance de la cellule tumorale. Il est dû essentiellement à la production par le macrophage d'une interleukine cytotoxique, le Tumor Necrosis Factor (TNF) ; les cellules tumorales sont particulièrement sensibles aux effets de cette interleukine.

Pour aller plus loin : cytokines et manipulation ex vivo des cellules cytotoxiques

Certaines cytokines ont la propriété de stimuler en culture les cellules cytotoxiques : l'IL2 permet leur expansion, l'interféron gamma et l'IL12 entraînent l'accroissement de leur capacité cytotoxique. Ces cytokines permettent la manipulation ex vivo des cellules cytotoxiques. Les lymphocytes d'un sujet sont recueillis par cytophérèse (extraction des leucocytes avec réinjection du plasma et des hématies). Ces lymphocytes sont cultivés pendant deux à trois semaines en présence des cytokines appropriées (ce qui permet d'obtenir des quantités de l'ordre de 10^{11} cellules) ; ils peuvent être ensuite réinjectés au patient, en même temps qu'un traitement par l'IL2 pour permettre leur survie.

On peut ainsi réinjecter à un patient un grand nombre de cellules cytotoxiques cultivées, dont on espère un effet antitumoral ou antiviral. Les lymphocytes de départ peuvent provenir du sang périphérique : les cellules ainsi obtenues sont appelées LAK parce qu'elles exercent une fonction cytotoxique activée par une lymphokine (« lymphokine activated killing ») et dérivent des lymphocytes NK. Ils peuvent être extraits de la tumeur au moment de son exérèse : les cellules ainsi obtenues sont appelées TIL (pour tumor infiltrating lymphocytes) et seraient plus spécifiques des antigènes tumoraux.

7 - À partir d'une vaccination

Coopération T/B pour la réponse anticorps

L'injection d'un vaccin stimule les lymphocytes B capables de reconnaître les antigènes vaccinaux. Cette population très minoritaire (de l'ordre d'une cellule sur 1 million) prolifère pour donner des cellules filles qui se transforment en plasmocytes. Ces plasmocytes produisent une immunoglobuline ayant la même spécificité que les lymphocytes B qui ont initialement reconnu l'antigène : le lymphocyte B en se transformant en plasmocyte « décide » d'exporter son immunoglobuline de membrane sous forme d'anticorps.

Quels sont les mécanismes cellulaires de la réponse anticorps ?

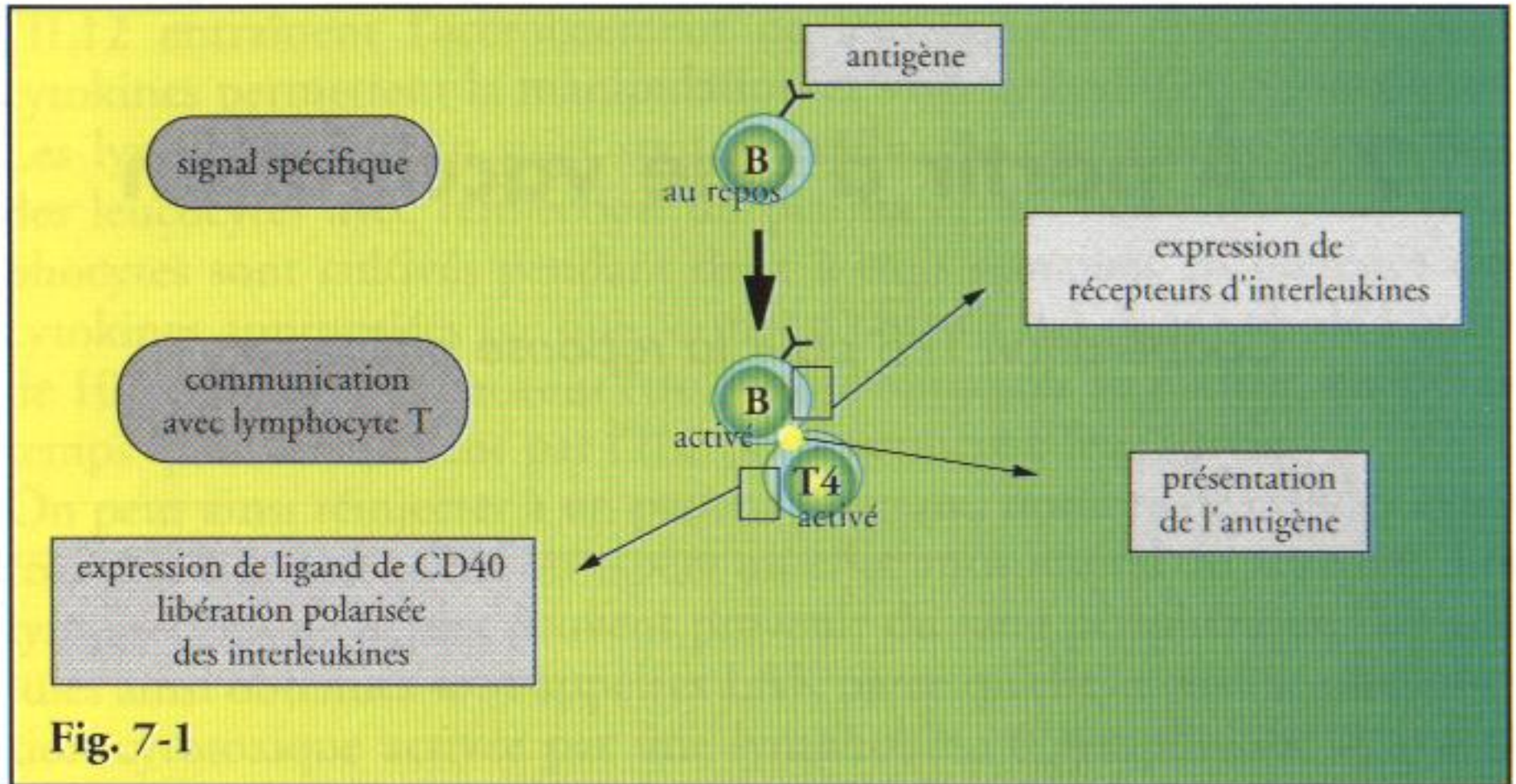
Le lymphocyte B répond à l'antigène sous l'influence de signaux :

- Un premier signal fourni par l'antigène, par l'intermédiaire de l'immunoglobuline de membrane qui fonctionne comme un récepteur.
- Suivi d'une série de signaux fournis par les lymphocytes T helper.

LE CONTACT AVEC L'ANTIGÈNE REND LES LYMPHOCYTES B RÉCEPTIFS AUX LYMPHOCYTES T

Le lymphocyte spécifique de l'antigène entre en contact avec celui-ci par l'intermédiaire de l'immunoglobuline de membrane (fig 7-1). Celle-ci exerce une double fonction :

- Elle transmet un signal d'activation aux lymphocytes B, ce qui déclenche l'expression de nouvelles molécules de membrane nécessaires à la coopération avec le lymphocyte T (molécules d'interaction par contact direct, récepteurs de cytokines).
- Elle permet l'internalisation de l'antigène dans le lymphocyte B : cet antigène est clivé en peptides qui seront présentés aux lymphocytes T4 helper par les molécules HLA de classe II.



LA COOPÉRATION T/B S'EFFECTUE PAR CONTACT DIRECT ET PAR L'INTERMÉDIAIRE DE CYTOKINES

Le lymphocyte T4, qui reconnaît un peptide issu de l'antigène présenté par le lymphocyte B, entre en contact avec celui-ci, répond à ce peptide et délivre au lymphocyte B les signaux nécessaires pour qu'il se transforme en cellule productrice d'anticorps. Ces signaux sont de deux types :

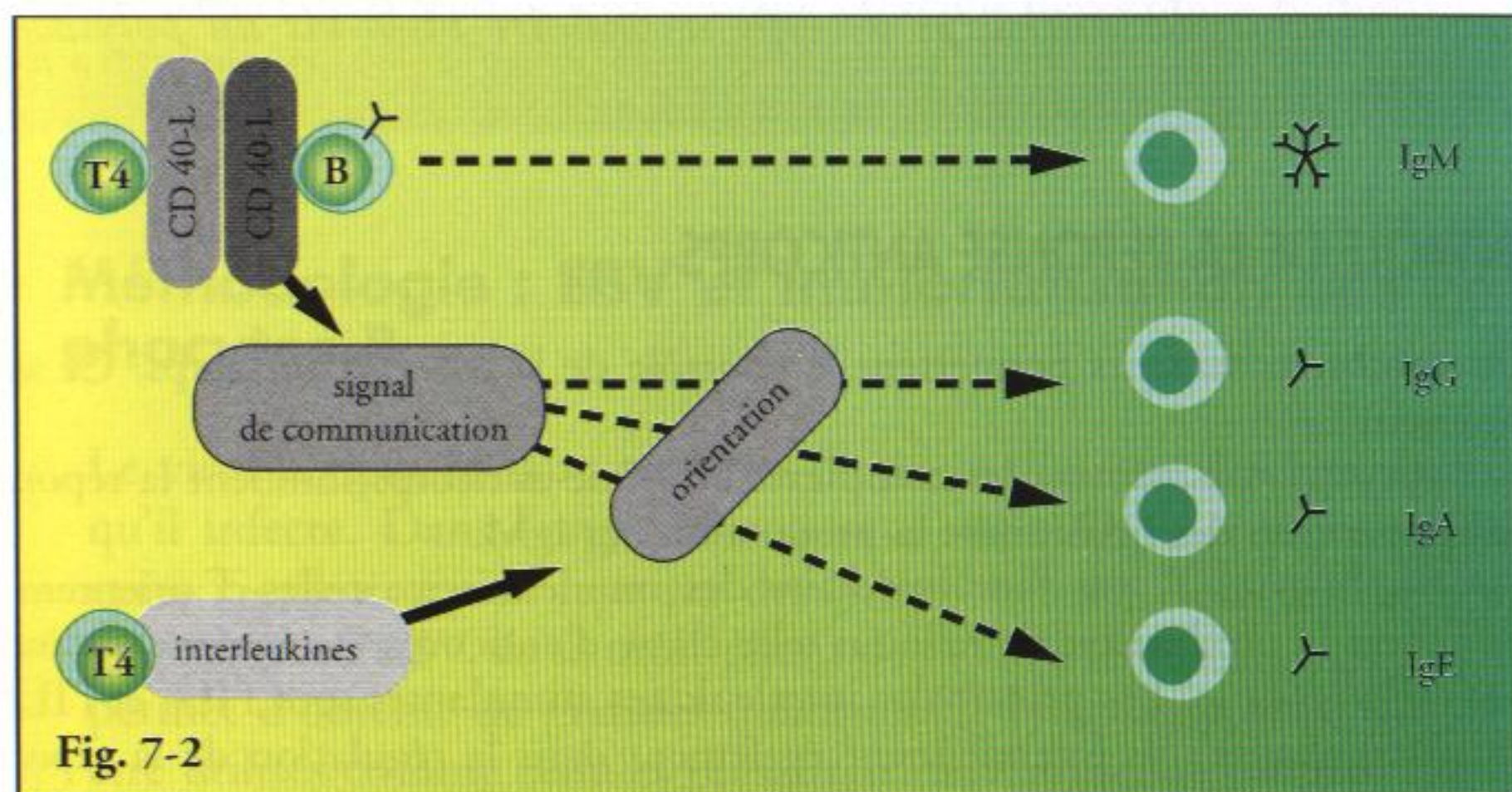
- Des signaux délivrés par contact direct, par l'intermédiaire de molécules membranaires d'interaction, dont la plus importante est la molécule CD40 sur le lymphocyte B, à laquelle correspond le ligand de CD40 sur le lymphocyte T.
- Des cytokines produites au voisinage immédiat du lymphocyte B.

La transformation du lymphocyte B en cellule productrice d'immunoglobulines s'accompagne de modifications morphologiques (différenciation plasmocytaire) et de modifications d'expression des gènes d'immunoglobulines : augmentation globale de la production d'immunoglobulines et remplacement de l'immunoglobuline de membrane par une immunoglobuline sécrétée (qui n'en diffère que par l'absence d'un segment transmembranaire). Ainsi, le lymphocyte B stimulé par l'antigène se transforme en cellule sécrétoire (le plasmocyte) et exporte son récepteur (l'immunoglobuline) sous une forme soluble (l'anticorps).

LA COMMUTATION DE CLASSE

Les premières cellules formant des anticorps produisent des IgM. Ensuite apparaissent des cellules formant des anticorps de même spécificité, mais de classe IgG, IgA ou IgE. Ce phénomène est la commutation (switch en anglais). Il permet à un lymphocyte B d'adapter la réponse à l'agresseur : il produira une immunoglobuline possédant les propriétés biologiques appropriées.

La commutation de classe est déclenchée par le signal fourni par l'intermédiaire de la molécule CD40 (fig 7-2). L'orientation vers une classe donnée d'immunoglobuline est dictée par les interleukines. Ainsi la production d'IgE est induite par l'IL4 et inhibée par l'interféron gamma.



Dans la maladie granulomateuse chronique, il existe un défaut fonctionnel des cellules phagocytaires, souvent associé à une hyper IgE. Le traitement par l'interféron gamma améliore la défense contre les infections en corrigeant le défaut des cellules phagocytaires. Il entraîne en même temps une diminution de l'hyper IgE, par son effet sur la commutation de classe.

Dans le même ordre d'idée des travaux récents ont montré que des petites doses d'interféron gamma amélioreraient la dermatite atopique.

ANTIGÈNES T-INDÉPENDANTS

Ce sont des antigènes qui peuvent induire une réponse anticorps en l'absence de contact physique entre les lymphocytes T et B.

Ce sont en général de grosses molécules, ayant des déterminants antigéniques répétés (polysaccharides microbiens). La réponse vis-à-vis des antigènes T-indépendants diffère de la réponse à l'encontre des antigènes habituels (T-dépendants) parce qu'il y a ni commutation (réponse purement IgM), ni mémoire immunitaire (une deuxième injection induit une réponse de type primaire).

Certains polysaccharides microbiens se comportent comme des antigènes T-indépendants : ils n'induisent pas de mémoire immunitaire. Les vaccins produits à partir de ces polysaccharides entraînent une réponse immunitaire incomplète. En les conjuguant à des protéines T-dépendantes, la réponse devient elle aussi T-dépendante, ce qui permet d'obtenir des anticorps de type secondaire vis-à-vis du polysaccharide.

CONTRÔLE DE LA RÉPONSE ANTICORPS

De nombreux facteurs permettent le contrôle de la réponse anticorps. Ce sont notamment :

- Les anticorps eux-mêmes : les complexes antigène-anticorps inhibent la réponse. Ainsi l'apparition des IgG inhibe la production des IgM.
- Les lymphocytes T, par l'intermédiaire des interleukines : celles-ci orientent la réponse vers la production de telle ou telle classe d'anticorps et régulent le niveau global de la réponse. Les principales interleukines stimulantes sont l'IL6 et l'IL10.
- Les macrophages : ils interviennent également dans la régulation de la réponse anticorps, sur laquelle ils peuvent avoir des effets négatifs aussi bien que positifs.

IMMUNOGÉNÉICITÉ DES ANTIGÈNES

Tout antigène n'est pas nécessairement immunogène, c'est-à-dire capable d'induire une réponse immunitaire. L'immunogénicité d'un antigène dépend de nombreux facteurs :

- Le caractère étranger : en principe, les composants du soi (auto-antigènes) ne sont pas immunogènes. En fait, on sait que des auto-anticorps (dirigés contre des auto-antigènes) peuvent être observés spontanément dans les maladies auto-immunes, ou produits expérimentalement.
- La nature biochimique de l'antigène : les acides nucléiques et les lipides sont peu immunogènes.
- La taille de l'antigène : les substances de petit poids moléculaire sont peu immunogènes. Le cas extrême est constitué par les haptènes, qui ne comportent qu'un déterminant antigénique. Injectés seuls, ils ne sont pas immunogènes, parce qu'un seul lymphocyte (T ou B) peut les reconnaître à la fois : il ne peut donc pas y avoir

de coopération cellulaire. On peut rendre un haptène immunogénique en le couplant à une protéine (le porteur).

- La dose d'antigène : trop faible, il n'y a pas de réponse ; trop forte, elle est peu efficace, le cas extrême étant constitué par la tolérance immunitaire.
- Le mode d'administration : la voie orale est génératrice de tolérance immunitaire.
- L'association à un adjuvant : ce sont des substances qui stimulent la réponse vis-à-vis d'un antigène si l'on injecte le mélange adjuvant + antigène. Les adjuvants agissent non spécifiquement, essentiellement en stimulant les macrophages.
- La répétition des injections.
- Le receveur de l'antigène : il existe une aptitude individuelle à produire des anticorps qui dépend en partie de facteurs génétiques. Il existe un déterminisme génétique du niveau de la réponse immunitaire : certains sujets sont « bons » ou « mauvais » répondeurs.

Méthodologie : EBV et immortalisation des lymphocytes B

Le virus d'Epstein-Barr entraîne l'immortalisation des lymphocytes B qu'il infecte. Dans l'organisme ceux-ci sont éliminés par les lymphocytes T cytotoxiques. Lorsque des lymphocytes B isolés en culture sont infectés par l'EBV, ils se multiplient de façon indéfinie. Cette procédure permet d'obtenir de grandes quantités de lymphocytes B qui peuvent être utilisés comme cellules présentatrices d'antigène pour produire des clones T. En cas de déficit immunitaire, l'équivalent in vivo de ce phénomène peut se produire et conduire à l'apparition de lymphomes B (lymphomes des transplantés, certains lymphomes du SIDA).

8 - À partir d'une hémolyse

Le complément

Au cours d'une anémie hémolytique auto-immune, les globules rouges sont recouverts d'auto-anticorps et détruits, essentiellement par phagocytose, dans la rate ou le foie. Cette destruction nécessite l'intervention du système du complément. Le complément est un ensemble de protéines qui peuvent être activées séquentiellement, d'une manière comparable aux protéines de la coagulation.

L'activation du complément (C) a deux séries de conséquences :

- Permettre la destruction des antigènes particuliers, soit directement (c'est la cytolysé complément dépendante), soit en activant la phagocytose par les macrophages et granulocytes (c'est l'opsonisation).
- Activer des cellules inflammatoires.

MÉCANISME GÉNÉRAL DE L'ACTIVATION DES PROTÉINES DU COMPLÉMENT

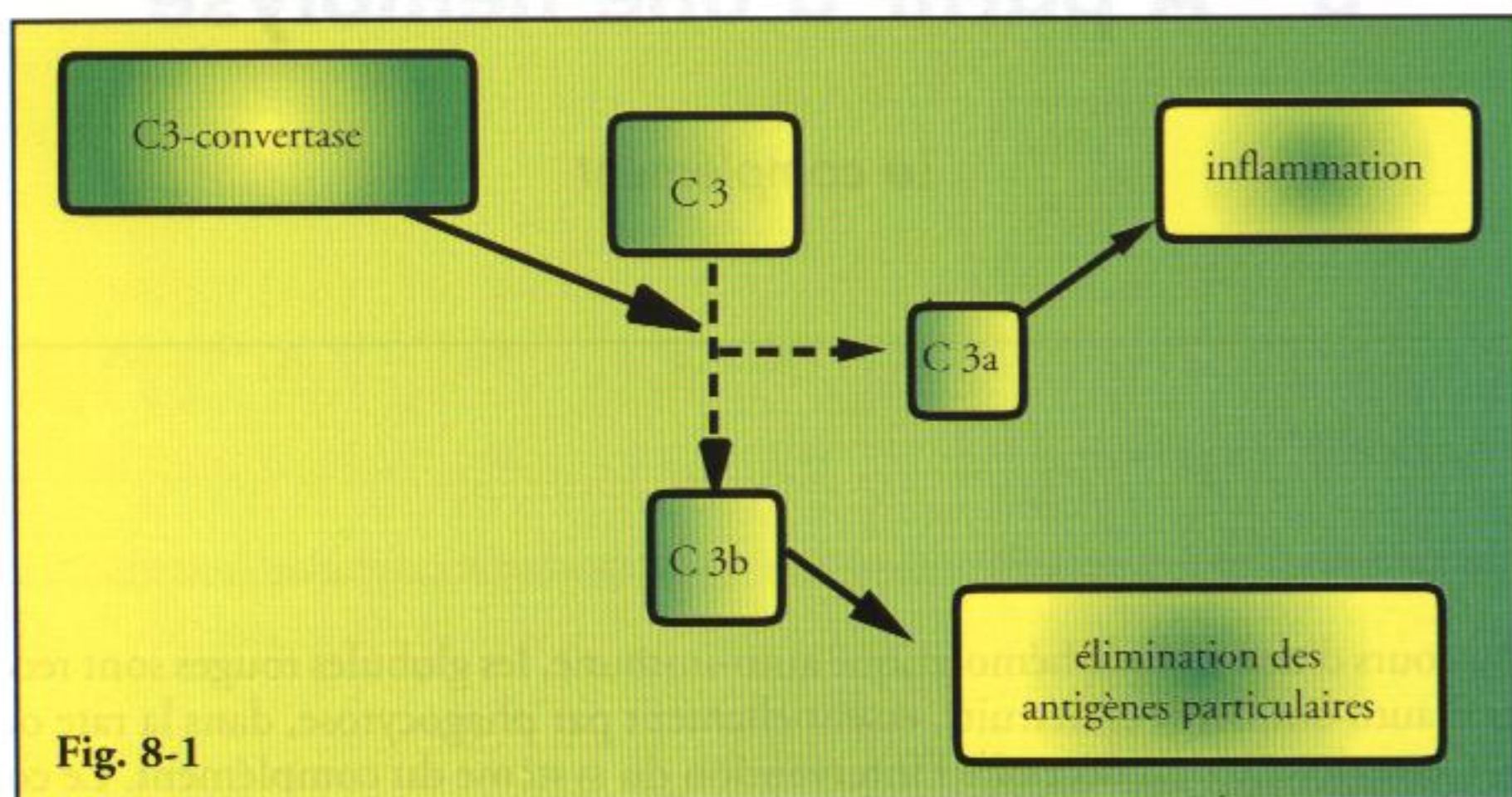
Le complément est constitué d'une série d'enzymes inactives, activées en cascade.

Pour qu'un composant du complément soit activé, il faut qu'il soit clivé par l'enzyme précédente et qu'il soit fixé sur une membrane cellulaire (en général la membrane de la cellule cible à détruire). La protéine clivée ne peut exercer son activité enzymatique que si elle est liée à une membrane cellulaire. Chaque molécule activée clive à son tour plusieurs molécules du précurseur suivant, ce qui amplifie le système.

C3 EST LE COMPOSANT CENTRAL DU COMPLÉMENT

C3, protéine de 190 000 de poids moléculaire est le composant du complément le plus abondant dans le sérum (0,6 à 1,8 mg/ml). Il est produit comme presque tous les composants du complément (C) par les monocytes/macrophages et les hépatocytes. C3 est activé par une C3-convertase qui le clive en deux fragments, actifs dans chacune des deux grandes fonctions du complément : C3a pour l'activation des cellules inflammatoires ; C3b pour l'élimination des antigènes particulaires (fig 8-1).

Il existe deux voies d'activation de C3 : une voie classique et une voie alterne.



L'ACTIVATION DE C3

LA VOIE CLASSIQUE D'ACTIVATION DE C3

C'est la voie qui permet aux anticorps, lorsqu'ils sont fixés sur une membrane cellulaire (cellule étrangère, bactérie...), d'initier l'activation du système C. Les composants suivants sont actifs, dans cet ordre : C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3.

C1q se lie au Fc des immunoglobulines fixant le complément lorsque celles-ci sont liées à un antigène ; ce phénomène déclenche une cascade de réactions enzymatiques, qui conduit à la production du complexe C4b2a, la C3-convertase de la voie classique, à la membrane de la cible (fig 8-2).

Le détail de cette cascade de réactions est le suivant :

Le composant C1q est une protéine globulaire capable de se fixer sur le Fc des immunoglobulines qui « fixent le complément » (les IgM et les IgG, sauf IgG4). Cette fixation n'a lieu que si l'immunoglobuline a fixé un antigène par ses fragments Fab. C1q active à son tour C1r et C1s. L'ensemble C1qrs active C4 en le clivant en C4a et C4b, puis C2 en le clivant en C2a et C2b. Ce sont les composants C4b et C2a qui, associés sur la membrane de la cellule cible à proximité de l'anticorps, vont effectuer

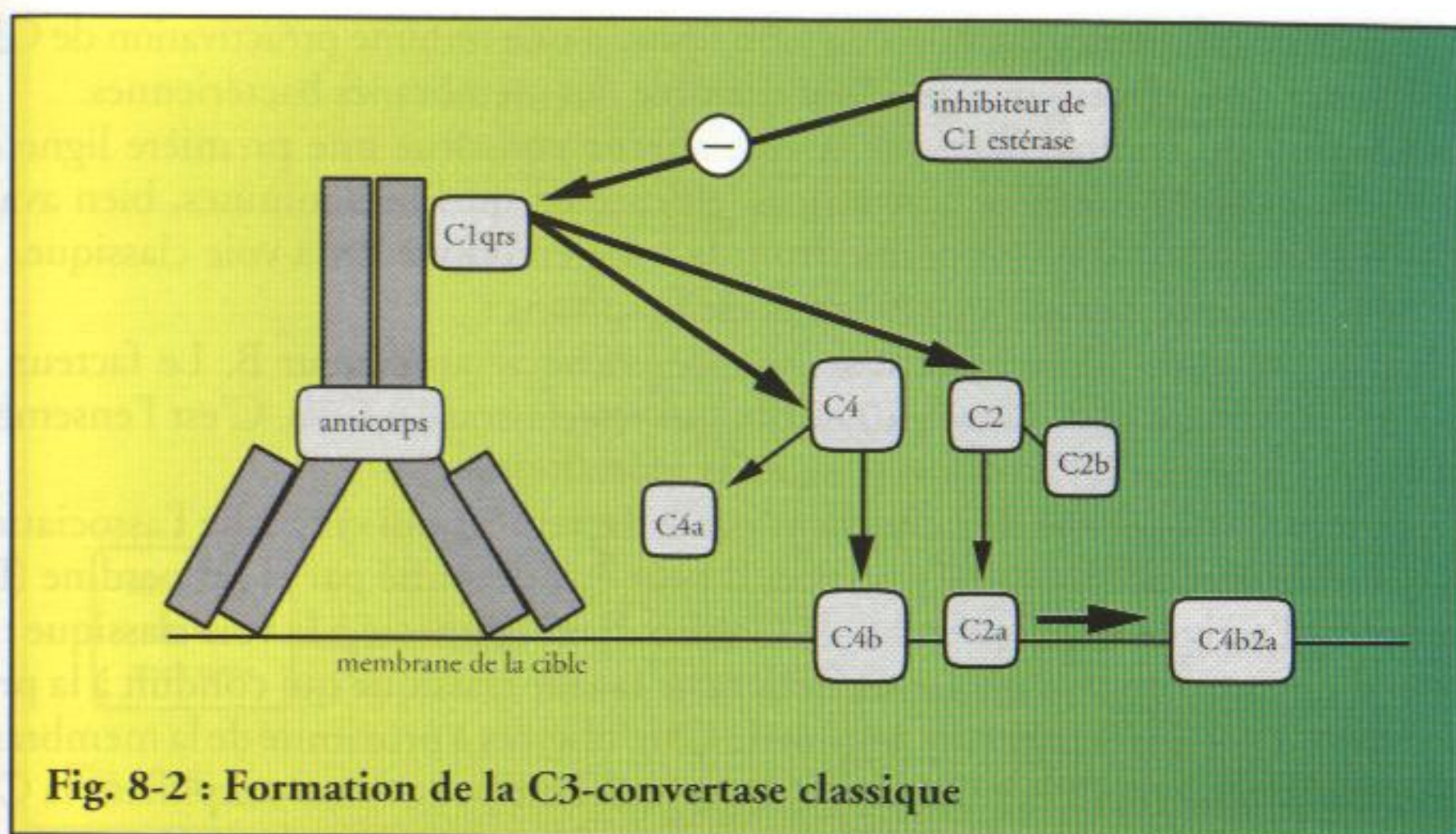


Fig. 8-2 : Formation de la C3-convertase classique

la suite des réactions. Ils forment l'ensemble C4b2a, appelé C3-convertase de la voie classique. Ce système est contrôlé par divers inhibiteurs, parmi lesquels il faut retenir l'inhibiteur de la C1-estérase (c'est-à-dire de C1qrs).

LA VOIE ALTERNE D'ACTIVATION DE C3

Son déclenchement ne nécessite pas la formation d'un complexe antigène-anticorps. Il est donc non spécifique. Toutefois ce déclenchement nécessite deux conditions (fig 8-3) :

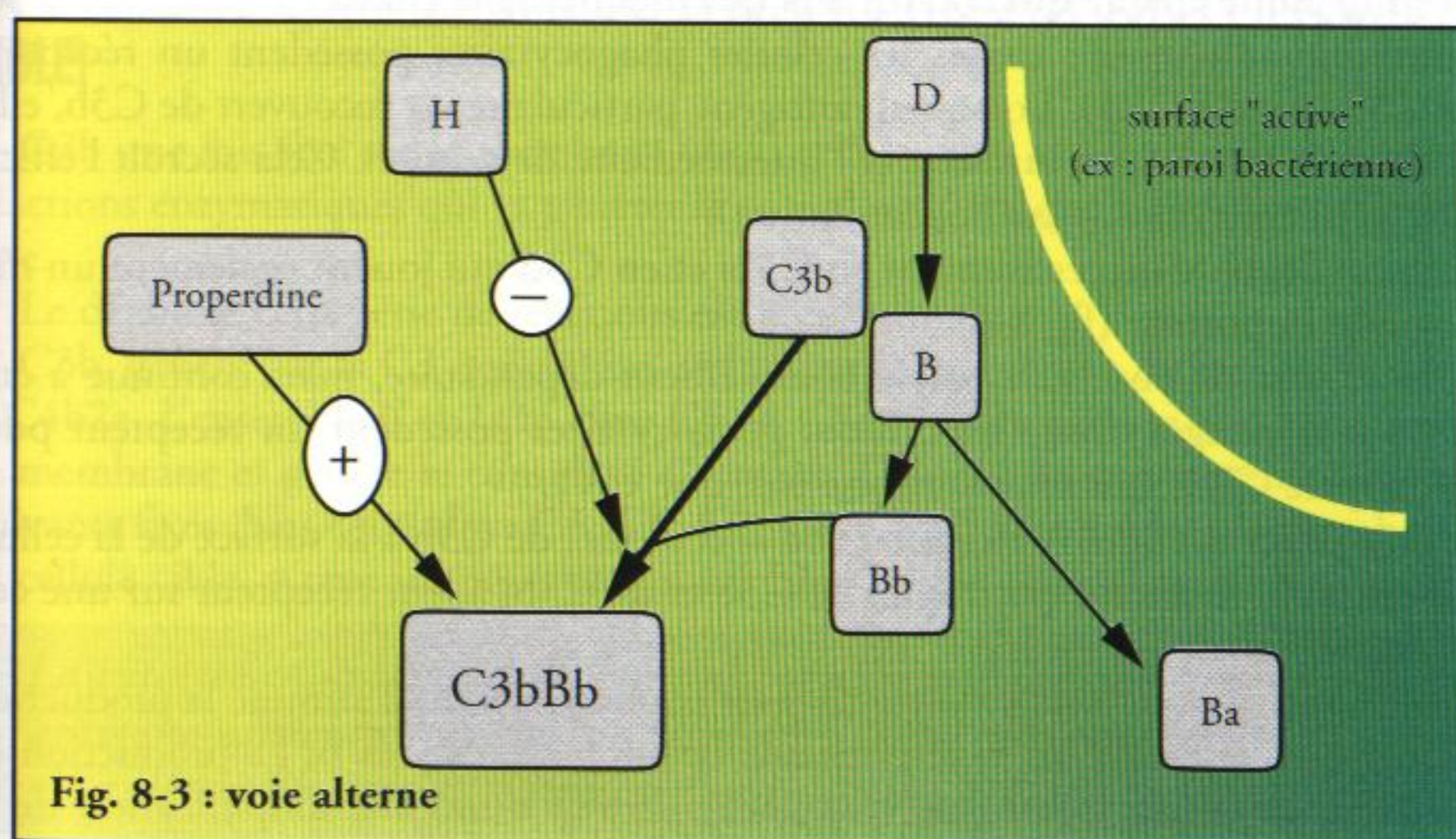


Fig. 8-3 : voie alterne

- L'existence de très petites quantités de C3b (donc d'une minime préactivation de C3).
- La présence de surfaces « actives », par exemple des membranes bactériennes.

L'activation du complément par la voie alterne constitue une première ligne de défense vis-à-vis des bactéries activatrices, efficace en quelques minutes, bien avant l'apparition des anticorps qui permettront la mise en œuvre de la voie classique.

Le détail de cette cascade de réactions est le suivant :

C3b, en présence d'une surface activatrice, s'associe au facteur B. Le facteur D clive B en Ba (libéré dans le milieu) et Bb, qui reste associé à C3b. C'est l'ensemble C3bBb qui constitue la C3-convertase de la voie alterne.

Ce système est contrôlé négativement par le facteur H qui empêche l'association C3bB en l'absence de surface activatrice. Il peut être amplifié par la properdine (P), qui amplifie l'activité C3-convertase de C3bBb. Il est connecté à la voie classique : la fixation d'un anticorps sur un germe déclenche la voie classique qui conduit à la production de C3b. De très petites quantités de C3b, libérées à proximité de la membrane bactérienne, déclenchent la voie alterne. La voie alterne peut s'auto-amplifier : la C3-convertase de la voie alterne libère davantage C3b qui va pouvoir cliver davantage de B... d'où l'importance des systèmes de contrôle négatif (facteur H).

LE CLIVAGE DE C3

La fraction C3 est clivée en un petit fragment C3a (a pour « anaphylatoxine », puisque C3a possède des propriétés inflammatoires) et un gros fragment C3b.

C3a, libéré dans le milieu, est actif dans l'inflammation.

C3b se fixe sur la membrane de la cellule ou bactérie cible. Il peut alors intervenir dans deux mécanismes :

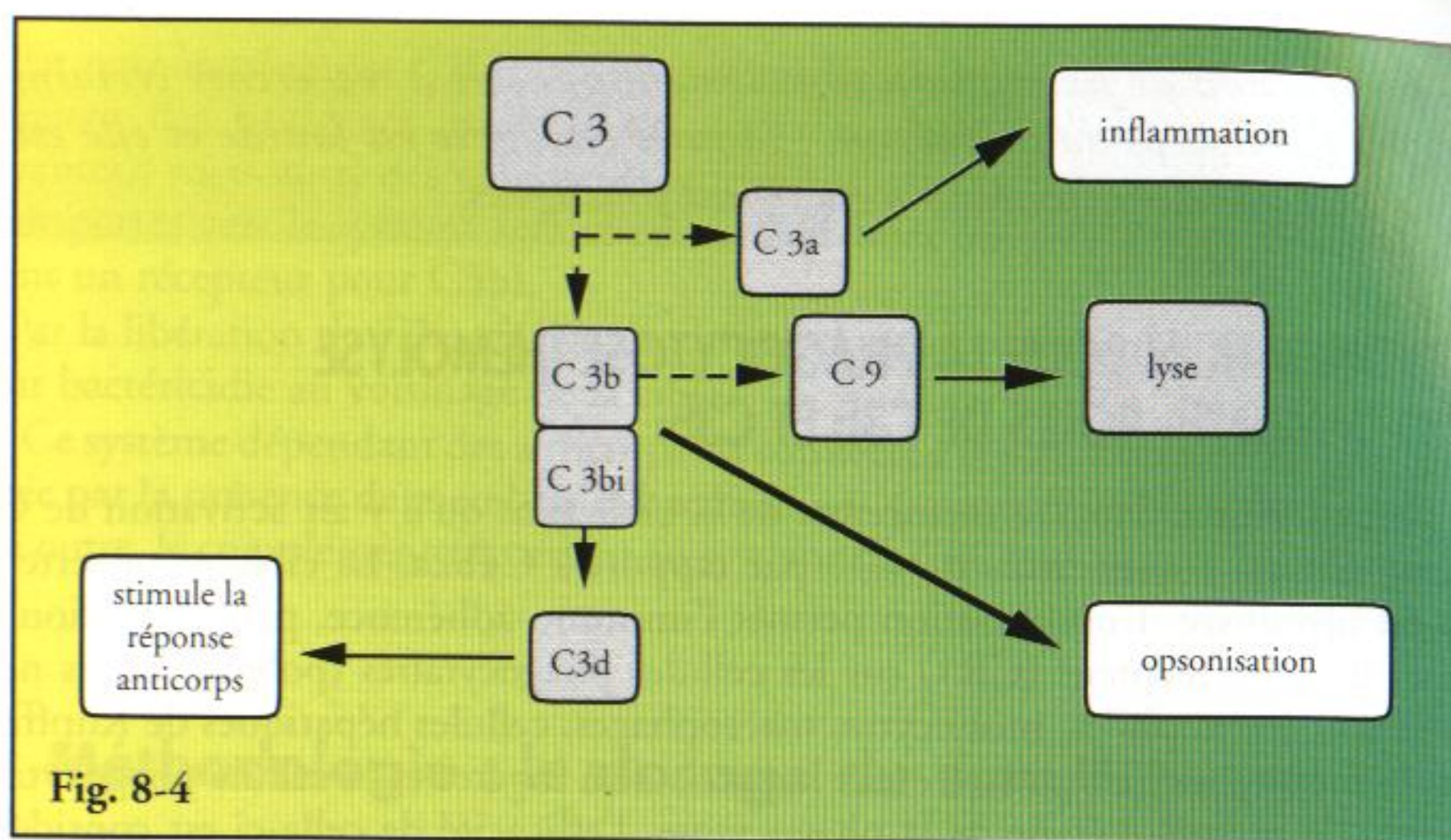
- La cytolysé complément-dépendante : C3b joue le rôle d'une enzyme, activatrice de la suite d'une chaîne qui aboutit à la destruction de la cible.
- L'immuno-adhérence : toutes les cellules phagocytaires possèdent un récepteur pour C3b (appelé CR1). Lorsqu'un antigène particulaire est recouvert de C3b, elles vont donc le fixer à leur surface par l'intermédiaire de celui-ci. Cela accroît l'efficacité de la phagocytose (c'est l'opsonisation).

C3b est dégradé successivement en C3bi et en C3d qui jouent également un rôle biologique important (fig 8-4).

- C3bi est inactif pour la cytolysé complément-dépendante, mais continue à être actif pour la phagocytose : les cellules phagocytaires possèdent un récepteur pour C3bi (appelé CR3) qui joue le même rôle que CR1.

Il ne faut pas confondre la fixation (non spécifique) de C3b à la surface de la cellule à détruire et la fixation (spécifique) de C3b et de C3bi à leur récepteur sur une cellule phagocytaire.

- C3d n'est actif ni pour la cytolysé ni pour la phagocytose. Il stimule la production d'anticorps en se fixant sur le récepteur CR2 des lymphocytes B. La production de C3d, reflet de la persistance de l'antigène, permet donc une amplification de la



réponse anticorps. La molécule CR2 des lymphocytes B est utilisée par le virus d'Epstein-Barr pour les infecter.

LES EFFETS BIOLOGIQUES DU COMPLÉMENT

Ils font suite à l'activation de C3, et sont au nombre de trois :

- Cytolyse complément-dépendante.
- Rôle dans la phagocytose.
- Rôle dans l'inflammation.

LA CYTOLYSE COMPLÉMENT-DÉPENDANTE (TRANSFUSION INCOMPATIBLE)

C3b une fois fixé sur la membrane de la cellule cible active une autre cascade de réactions enzymatiques qui va générer le complexe d'attaque responsable de la cytolyse.

Le détail de cette série de réactions est le suivant :

C3b, généré par la C3-convertase, se fixe sur la membrane de la cible et s'associe à C4b2a. L'ensemble C4b2a3b clive C5 en C5a et C5b. C5b se fixe à son tour sur la membrane et génère le complexe d'attaque. Celui-ci est constitué des fragments suivants fixés dans cet ordre : C5, C6, C7, C8, C9. Il s'insère dans la membrane de la cellule cible, y crée un pore, ce qui entraîne sa destruction par choc osmotique.

La cytolysse complément-dépendante peut servir à détecter une réaction antigène-anticorps. Elle est utilisée dans deux circonstances :

- *La détection des anticorps ou des antigènes HLA.*

- *La réaction de fixation du complément qui sert à rechercher certains types d'anticorps dans le sérum ; sa mise en œuvre est lourde et elle est détrônée par des réactions immuno-enzymatiques.*

L'OPSONISATION POUR LA PHAGOCYTOSE (HÉMOLYSE AUTO-IMMUNE). RÔLES DE C3b ET C3bi

C3b peut rester fixé à la membrane de la cible sans qu'il y ait activation de C5, notamment s'il y a un excès de C3b par rapport à C4b2a. La cible recouverte de C3b est opsonisée. L'opsonisation permet l'immuno-adhérence, par interaction de C3b et de son récepteur (CR1) sur les cellules phagocytaires (polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, monocytes, macrophages, cellules hépatiques de Kupffer). Dans la mesure où l'adhérence entre la particule à ingérer et la cellule phagocytaire constitue la première étape de la phagocytose, l'efficacité de celle-ci est considérablement accrue.

Le C3bi, inactif pour la cytolyse, joue également un rôle dans la phagocytose par l'intermédiaire du récepteur CR3. Tout se passe comme si la fonction de cytolyse, potentiellement toxique pour l'organisme, était inhibée plus rapidement que la fonction d'opsonisation.

C3a ET C5a ONT UN RÔLE DANS L'INFLAMMATION

C3a et surtout C5a ont des propriétés anaphylatoxiques, que l'on peut résumer ainsi :

- Augmentation de la perméabilité vasculaire.
- Chimiotactisme pour les granulocytes neutrophiles.
- Activation du métabolisme oxydatif (donc de la bactéricidie) par les granulocytes.
- Libération du leucotriène B₄ par les granulocytes.
- Dégranulation des mastocytes.

Ces propriétés ont deux ordres de conséquences :

- Une meilleure efficacité de destruction des germes.
 - Un rôle dans les lésions d'hypersensibilité de type III (due aux immunocomplexes).
- Bien que C3a et C5a puissent faire dégranuler les mastocytes (d'où le terme anaphylatoxine), ils ne jouent aucun rôle dans l'hypersensibilité de type I (due aux IgE), puisque les IgE n'activent pas le complément.

PLACE DU SYSTÈME COMPLÉMENT DANS LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

Le complément est l'effecteur essentiel qui permet aux anticorps de classe IgM et IgG de détruire leur cible. Il permet :

- Par génération du complexe d'attaque, la lyse des cibles recouvertes d'une membrane (cellules étrangères, bactéries).

- Par opsonisation par C3b et C3bi, une meilleure ingestion par les cellules phagocytaires des antigènes particuliers (cellules, bactéries, virus, particules non vivantes), mais aussi des complexes antigène-anticorps solubles. Ces derniers sont transportés vers le système réticulo-endothélial par les globules rouges (qui possèdent un récepteur pour C3b).
- Par la libération de C3a et C5a, l'accumulation des granulocytes et l'activation de leur bactéricidie au voisinage de la cible.

Ce système dépendant des anticorps est connecté à la voie alterne. Celle-ci, déclenchée par la présence de membranes bactériennes, permet d'activer davantage de C3. En outre, le complément appartient au système de l'inflammation (C3a, C5a).

Méthodologie : le dosage du complément

La détection de facteurs du complément (en général C3) fixés sur des cellules ou tissus de l'organisme indique que ceux-ci sont la cible d'auto-anticorps ou le site de dépôt d'immun-complexes.

C'est le cas au cours des glomérulonéphrites immunologiques (dépôts glomérulaires d'immunoglobulines et de C3 : lupus érythémateux, glomérulonéphrites aiguës, glomérulonéphrites extra-membraneuses, glomérulonéphrites membrano-prolifératives, syndrome de Goodpasture, maladie de Berger...).

C'est également le cas au cours de certaines anémies hémolytiques auto-immunes : la détection de complément fixé sur ces globules rouges (Coombs direct de type complément) signale qu'il y a eu une fixation d'IgM auto-immunes non détectables (agglutinines froides).

Le dosage de certaines protéines du complément (le plus souvent C3 et/ou C4) peut avoir un intérêt dans la surveillance de certaines maladies auto-immunes ou à immun-complexes ; leur abaissement témoigne d'une activation du système du complément, parallèle aux poussées de la maladie et régressant lorsque le traitement est efficace.

Pour aller plus loin : les récepteurs cellulaires du complément

Il existe des récepteurs pour certains fragments de C3 sur les leucocytes. Les récepteurs pour C3b (CR1) et pour C3bi (CR3) sont présents sur les cellules phagocytaires (macrophages, granulocytes neutrophiles) et

permettent l'opsonisation des bactéries et des complexes immuns. Les hématies possèdent également CR1 à leur membrane, ce qui leur permet de transporter sous une forme non toxique les complexes immuns jusqu'au foie et à la rate où ils sont phagocytés. Le récepteur pour C3d (CR2) est à la surface des lymphocytes B et joue un rôle dans la production des anticorps ; c'est aussi le récepteur utilisé par l'EBV pour infecter ces cellules.

9 - À partir d'un typage HLA

Les groupes HLA

Les greffes entre deux individus différents appartenant à la même espèce sont rejetées en l'absence de traitement immunosuppresseur. Ce rejet est dû à la réponse immunitaire du receveur vis-à-vis des cellules du donneur reconnues comme étrangères. Les antigènes en cause dans cette réponse immunitaire sont les antigènes d'histocompatibilité.

Ces antigènes d'histocompatibilité ont deux caractéristiques :

- Ce sont des glycoprotéines de membrane exprimées à la surface des cellules de l'organisme.
- Ils sont polymorphiques, c'est-à-dire différents d'un individu à l'autre. Ce sont ces différences qui rendent les cellules d'un sujet A antigéniques lorsqu'elles sont greffées à un sujet B.

Les études réalisées chez la souris et chez l'homme ont permis de démontrer que les principaux antigènes d'histocompatibilité sont codés par une région génétique unique, le complexe majeur d'histocompatibilité (C.M.H.).

Le C.M.H. (système HLA chez l'homme, pour Human Leucocyte Antigen) comporte plusieurs loci (gènes), codant chacun pour une molécule donnée. Chaque locus a de multiples allèles possibles, dont chacun code pour une molécule ayant une antigénicité particulière. La combinaison de ces diverses molécules aux multiples antigénicités possibles explique que deux individus non apparentés n'aient pratiquement aucune chance de posséder les mêmes antigènes majeurs d'histocompatibilité.

Le taux de survie d'une greffe est meilleur lorsque donneur et receveur sont les plus proches possibles pour les groupes HLA. C'est le cas pour les greffes entre frères et sœurs HLA identiques (ayant hérité des mêmes groupes HLA de leurs parents). Pour les greffes entre individus non apparentés, certaines études montrent que le pronostic est d'autant meilleur qu'il existe moins d'antigènes HLA différents.

DÉFINITION DES GÈNES ET DES ANTIGÈNES DU COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITÉ (CMH)

LES GÈNES DU CMH ET LES ANTIGÈNES CORRESPONDANTS SONT REGROUPÉS EN DEUX CLASSES

Chez l'homme, le complexe majeur d'histocompatibilité est situé dans la région HLA, sur le chromosome 6. Les gènes du CMH se divisent en 2 classes :

- Les gènes de classe I qui codent pour trois molécules (HLA de classe I) : HLA-A, HLA-B et HLA-C.
- Les gènes de classe II qui codent pour trois molécules (HLA de classe II) : HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR. La distinction entre ces trois dernières molécules étant difficile, on les regroupe souvent sous le nom générique de HLA-D.

Les gènes codant pour certains composants du complément (C4, C2, B) sont situés entre les gènes de classe I et de classe II. On les appelle parfois gènes de classe III, mais ils ne codent pas pour des antigènes impliqués dans le rejet des greffes.

Les molécules codées par les gènes du CMH sont appelées tantôt antigènes d'histocompatibilité, par référence aux groupes HLA, tantôt produits du CMH, lorsqu'on considère leur fonction biologique indépendamment du groupe HLA auquel ils appartiennent (fig 9-1).

EXPRESSION TISSULAIRE DES ANTIGÈNES HLA

Les antigènes de classe I sont présents sur toutes les cellules, sauf les globules rouges.

Les antigènes de classe II sont présents sur les cellules présentatrices de l'antigène (macrophages, lymphocytes B, cellules dendritiques, cellules de Langerhans de la peau et du poumon et cellules M du tube digestif).

La quantité d'antigène HLA présente à la surface de la cellule n'est pas fixe : tous les interférons augmentent les antigènes de classe I ; l'interféron gamma augmente

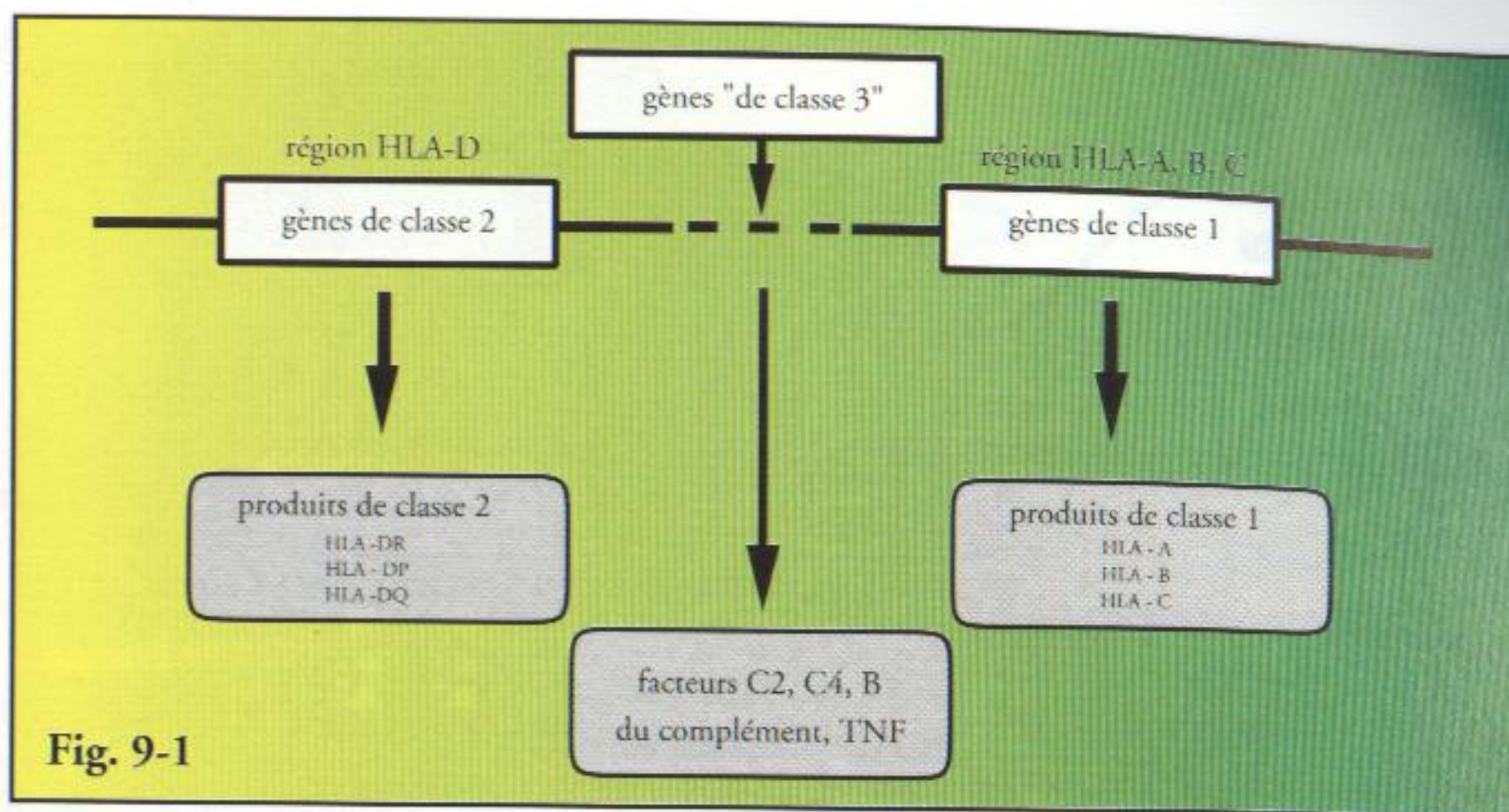


Fig. 9-1

les antigènes de classe II et peut même les faire apparaître sur des cellules qui ne les expriment pas normalement (par exemple cellules endothéliales).

POLYMORPHISME DU CMH

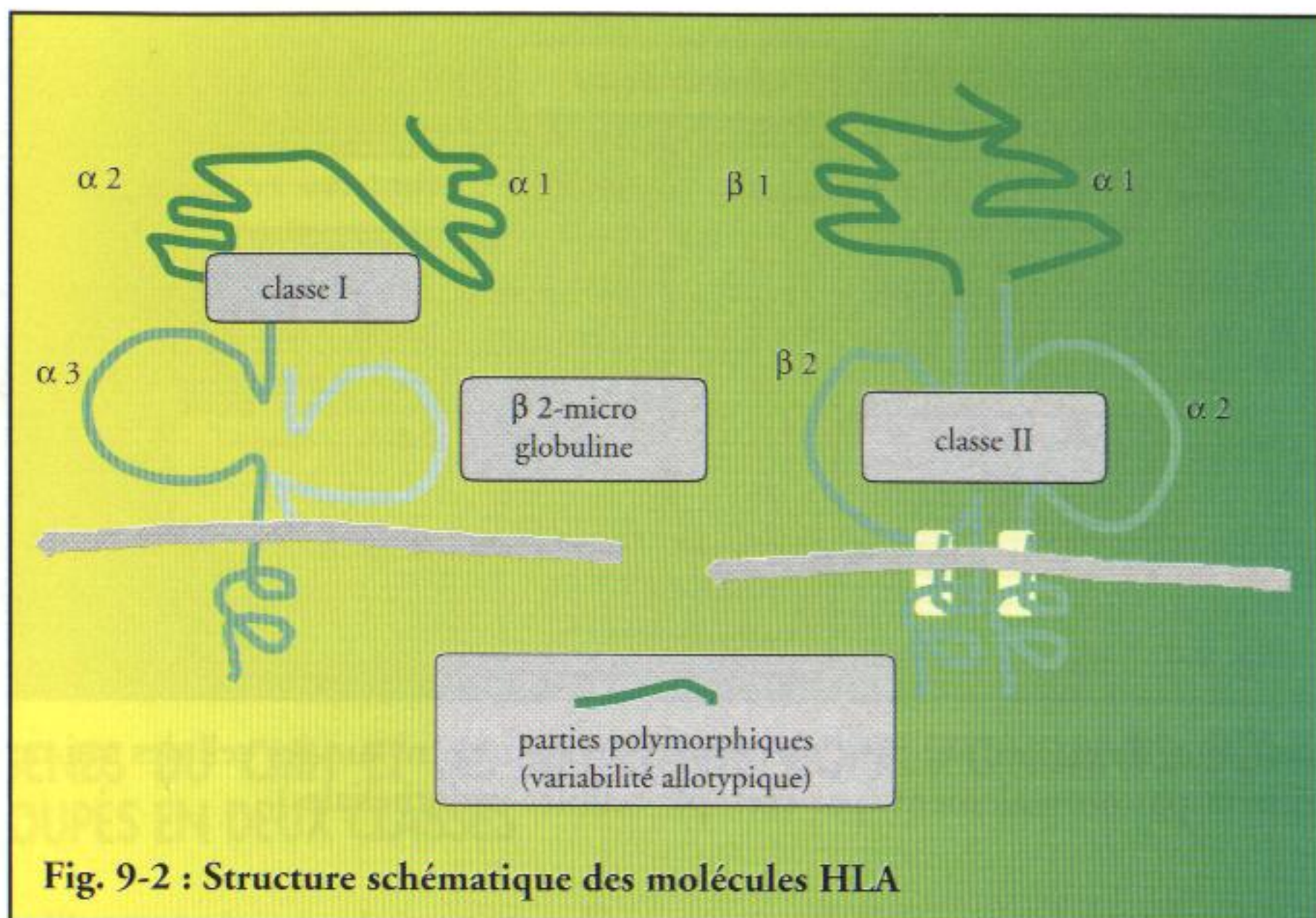
Les produits de chaque locus du CMH sont différents d'un individu à l'autre : il existe un nombre important mais limité de possibilités. Ce sont les groupes HLA. Pour fixer les idées, il y a plus de 20 groupes pour HLA-A, plus de 40 pour HLA-B, une vingtaine pour HLA-DR et quelques-uns pour HLA-C, HLA-DP et HLA-DQ. Comme les gènes de chaque chromosome codent pour 6 produits, il y a en principe 12 protéines antigéniques possibles : les possibilités de polymorphisme sont donc considérables.

STRUCTURE ET FONCTION DES ANTIGÈNES HLA

Les antigènes HLA sont des glycoprotéines, dont les parties polypeptidiques sont constituées, comme celles des immunoglobulines, de plusieurs domaines. Ils sont insérés dans la membrane des cellules : la partie la plus proche de celle-ci est identique chez tous les individus (partie non polymorphique) ; la partie la plus externe est variable (partie polymorphique) et constitue le support de l'antigénicité HLA (fig 9-2).

Les antigènes de classe I comportent 3 domaines, associés de façon non covalente à une autre protéine : la bêta-2-microglobuline, identique chez tous les individus, non codée par le CMH. Les antigènes de classe II comportent deux chaînes, chacune de deux domaines.

On connaît la structure tridimensionnelle des molécules HLA de classe I et classe II. Les domaines alpha-1 et alpha-2 des molécules de classe I et bêta-1 et bêta-2 de molécules



de classe II délimitent un sillon. Celui-ci qui a une structure variable selon le groupe HLA est en permanence comblé par un peptide. A l'état basal, ce peptide est un peptide du soi (non antigénique). Lorsque une cellule contient une protéine étrangère, c'est un peptide dérivé de celle-ci (peptide du non-soi) qui prend place dans le sillon : les clones de lymphocytes T spécifiques de ce peptide le reconnaissent à la surface de la molécule HLA. Une molécule de classe I ou II, appartenant à un groupe HLA donné, ne peut accommoder (recevoir) dans son sillon qu'un nombre limité, mais relativement important, de peptides (du soi ou du non-soi). Les cellules de chaque individu possèdent 6 molécules de classe I et 6 molécules de classe II différentes ; elles peuvent donc accommoder un grand nombre de peptides, et, lorsqu'elles contiennent une protéine étrangère, présenter au moins un peptide dérivé de celle-ci au lymphocyte T chargé de la reconnaître.

Ainsi les molécules HLA peuvent être considérées comme des messagers chargés de traduire à la membrane de la cellule le contenu peptidique de celle-ci. Habituellement ce contenu correspond à des protéines du soi ne déclenchant pas de réponse immunitaire. Lorsque une protéine est étrangère à l'organisme, les peptides correspondants sont reconnus par les lymphocytes T, ce qui déclenche la réponse immunitaire.

LES GROUPES HLA

On peut être amené à déterminer à quel groupe HLA appartient un individu, lorsqu'il est candidat à une greffe ou à rechercher quel est son risque de présenter certaines maladies liées à HLA (par exemple une spondylarthrite ankylosante).

PHÉNOTYPE ET GÉNOTYPE HLA

Les gènes HLA s'expriment de façon codominante, c'est à dire que chaque individu possède sur ses cellules des antigènes HLA provenant pour moitié de chacun de ses parents.

Dans l'exemple qui va suivre, nous ne tiendrons compte que des 3 principaux loci (A, B et DR).

Si nous réalisons le typage HLA d'un individu, nous pourrions étiqueter les 6 antigènes correspondant à ces 3 loci.

Prenons comme exemple :
A1 A3 B7 B8 DR2 DR3.

Cet ensemble d'antigènes représente le phénotype HLA de ce sujet.

On peut aller plus loin, en déterminant le génotype, c'est à dire comment ces antigènes sont regroupés sur chacun des deux chromosomes. Cette détermination nécessite de typer le père et la mère. On peut ainsi regrouper les antigènes HLA en 2 haplotypes, l'un d'origine paternelle, l'autre d'origine maternelle.

Dans notre exemple :
A1 B8 DR3/A3 B7 DR2
haplotype/haplotype

La détermination du génotype HLA est importante pour les greffes, et pour l'étude de la liaison HLA et des maladies. Les études de populations ont montré qu'il existe un déséquilibre de liaison entre les antigènes HLA des différents loci. Par exemple, dans la population caucasienne (Européens), A1 est souvent associé à B8, B8 à DR3 (haplotype A1B8DR3) ; de même A3 est souvent associé à B7, B7 à DR2 (haplotype A3B7DR2).

TYPAGE POUR LES ANTIGÈNES DE CLASSE I

Le typage des antigènes de classe I est relativement aisé, pour deux raisons :

- Les antigènes sont présents sur l'ensemble des leucocytes : on mettra donc les leucocytes du sujet en présence d'anticorps de spécificités connues.
- L'incompatibilité pour les antigènes de classe I induit de forts taux d'anticorps : les sérums de sujets immunisés constituent donc une bonne source d'anticorps.

Une bonne source pour de tels anticorps est le sérum de femmes multipares. Elles ont développé (à l'occasion des grossesses successives) une forte immunité vis-à-vis des antigènes d'histocompatibilité du géniteur de leurs enfants.

En pratique, on incube les leucocytes à typer avec des antisérums de spécificité connue, en présence de complément. S'il y a lyse cellulaire, c'est que les leucocytes portent l'un des antigènes reconnus par l'antisérum.

TYPAGE POUR LES ANTIGÈNES DE CLASSE II

Ce typage peut être sérologique. On peut également réaliser un typage cellulaire en tirant parti du fait que les antigènes de classe II induisent une réponse proliférative des lymphocytes T appartenant à un groupe HLA différent (c'est la culture mixte de lymphocytes détaillée p.109). On réalise une série de cultures des lymphocytes irradiés du sujet à typer en présence de lymphocytes de témoins dont les groupes HLA sont connus. Dans toutes les cultures où il existe une différence pour les groupes HLA de classe II, les lymphocytes T4 du témoin répondent et prolifèrent.

S'il n'y a pas de prolifération, le groupe du témoin correspond au groupe du sujet à typer.

TYPAGE MOLÉCULAIRE

Il consiste à amplifier les gènes HLA par la technique de PCR (Polymerase Chain Reaction) et à les caractériser par des méthodes de biologie moléculaire. Cette méthode tend à devenir la référence.

Elle a permis de montrer que certains groupes HLA correspondaient en réalité à plusieurs sous-groupes codés par des gènes différents mais que des techniques sérologiques ne permettent pas de distinguer.

C'est aussi la méthode la plus simple pour le typage des gènes de classe II.

Dans la recherche d'une relation entre HLA et certaines maladies, elle permet le séquençage des gènes et une meilleure compréhension du rôle de la structure de la molécule dans la survenue de la maladie.

RÔLE BIOLOGIQUE DES PRODUITS DU COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITÉ

LE REJET DES GREFFES

Le véritable rôle biologique des produits du CMH est la reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T. Néanmoins les antigènes d'histocompatibilité ont été découverts par le biais du rejet de greffe. Le système immunitaire ne réagit pas contre les molécules HLA contenant un peptide du soi. Il réagit contre ces mêmes molécules HLA contenant un peptide étranger. Ainsi la réponse T peut-elle être conçue comme un système destiné à reconnaître toute modification de l'ensemble molécule HLA-peptide du soi. L'introduction de cellules allogéniques (exprimant des molécules HLA différentes) déclenche donc cette réponse.

En dehors des greffes, les molécules HLA interviennent dans d'autres phénomènes.

L'ÉDUCATION DES LYMPHOCYTES T ET LA « RESTRICTION » PAR LES ANTIGÈNES D'HISTOCOMPATIBILITÉ

Lors de la maturation thymique, l'organisme a constitué une collection de lymphocytes T capables de reconnaître tous les peptides étrangers possibles associés aux molécules HLA. C'est l'éducation des lymphocytes T.

L'organisme sélectionne ses lymphocytes T pour ne conserver que ceux qui ont la capacité de reconnaître ses propres molécules HLA contenant un peptide étranger : ce sont eux qui vont peupler les organes lymphoïdes en attente de l'introduction d'un antigène. Les autres lymphocytes T ont été éliminés au sein du thymus.

Cela explique le phénomène de restriction par les antigènes d'histocompatibilité.

Reprenons l'exemple du sujet de phénotype HLA simplifié déjà envisagé plus haut :

A1 A3 B7 B8 DR2 DR3.

Les lymphocytes T4 de ce sujet sont « restreints » dans leur capacité de reconnaissance par les molécules HLA de classe II. Cela veut dire qu'ils ne peuvent reconnaître un peptide étranger sur un macrophage que si celui-ci porte à sa surface DR2 ou DR3.

Les lymphocytes T8 de ce sujet sont « restreints » dans leur capacité à tuer une cible par les molécules de classe I. Cela veut dire qu'ils ne peuvent tuer une cible infectée par un virus que si celle-ci porte à sa surface A1 ou A3 ou B7 ou B8.

CMH ET CONTRÔLE GÉNÉTIQUE DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

Certains sujets sont génétiquement « bons » ou « mauvais » répondeurs immunitaires.

Il existe deux types de contrôle génétique de la réponse immunitaire, un contrôle global et un contrôle particulier à certains antigènes.

Pour le contrôle global, certains gènes confèrent, selon l'allèle présent, le caractère globalement bon ou mauvais répondeur vis-à-vis de l'ensemble des antigènes. Ces gènes ne sont qu'en partie liés au CMH. Le fait que plusieurs gènes indépendants existent explique que, même si la capacité de réponse varie largement d'un individu à l'autre, on ne rencontre pratiquement jamais de « très mauvais » ou de « très bon répondeur » (il faudrait pour cela posséder à la fois tous les allèles « mauvais » ou tous les allèles « bons »).

Le contrôle particulier à certains antigènes implique que certains individus, qui devraient être capables de répondre normalement à tous les antigènes, sont non-

répondeurs à un antigène particulier. Cela est dû au fait qu'aucun des peptides dérivés de ces antigènes n'est adapté aux sillons des molécules HLA de ces individus. Toutefois en pratique il est exceptionnel que cela se produise pour chacune des six molécules HLA différentes d'un individu. Même si certains individus sont non-répondeurs à un agent infectieux, la grande variété des groupes HLA permet à l'espèce de répondre à tous les agents infectieux possibles. Ce polymorphisme de HLA est donc bénéfique pour l'espèce, ce qui explique qu'il ait été sélectionné par l'évolution.

Ces phénomènes sont donc importants pour la capacité de défense contre les infections, pour les mécanismes de l'auto-immunité et des hypersensibilités, pour la relation entre le système HLA et certaines maladies.

Néanmoins :

- Le rôle du CMH est important mais non exclusif dans le contrôle du niveau de la réponse immunitaire.
- Les variations de réponse mesurable (taux d'anticorps, hypersensibilité retardée...) sont importantes d'un sujet à l'autre (par exemple les titres d'anticorps après une infection). Elles ne sont pas toutes d'origine génétique, puisque la charge en antigène, sa présentation, des facteurs non immunologiques (hormonaux, nutritionnels...) jouent un rôle. Le lien entre ces écarts de la réponse mesurable et l'efficacité de la réponse immunitaire n'est pas direct. Ainsi, malgré l'extrême variabilité du titre des anticorps développés, la capacité de défense contre les infections est peu différente d'un sujet normal à l'autre.

HLA ET MALADIES

Il existe une liaison statistique entre certains groupes HLA et certaines maladies.

La fréquence de l'antigène HLA-B27 est de 80 à 90 % chez les sujets atteints de spondylarthrite ankylosante, alors qu'elle est de 10 % dans la population normale. Il y a donc une forte association statistique entre spondylarthrite ankylosante et HLA-B27, mais il n'y a pas de lien direct. En effet l'antigène HLA-B27 est fréquent (10 % de la population) alors que la spondylarthrite ankylosante est une maladie relativement rare. Cette liaison est exprimée plus précisément par la notion de risque relatif (R). C'est l'augmentation de risque de contracter la maladie lorsque l'on possède l'antigène en question. Dans le cas de la spondylarthrite ankylosante, le risque relatif est de près de 90, ce qui veut dire qu'un sujet HLA-B27 positif a 90 fois plus de risque de développer une spondylarthrite ankylosante qu'un sujet pris au hasard dans la population. La plupart des associations HLA-maladies le sont avec des antigènes DR. En particulier, de nombreuses maladies auto-immunes sont associées à DR 3.

L'intérêt de l'association HLA-maladies est rarement diagnostique. Ce n'est le cas que lorsque le risque relatif est élevé, comme dans la spondylarthrite ankylosante.

Dans la plupart des autres cas, le risque relatif est faible et le typage HLA n'a donc aucun intérêt en pratique médicale courante.

L'association HLA-maladie a un intérêt nosologique. Le cas le plus typique est l'association du diabète juvénile insulino-dépendant à DR3/DR4. L'absence d'une telle association dans le diabète de la maturité confirme bien que celui-ci est une maladie différente.

L'association HLA-maladie a un intérêt physiopathologique. Des recherches sont en cours pour déterminer le mécanisme de ces associations. Deux grandes hypothèses sont proposées :

- Ces associations traduiraient le rôle de gènes très proches de certains loci de HLA (en particulier DR), et en déséquilibre de liaison avec eux (c'est-à-dire que les allèles défectifs, impliqués dans la maladie, seraient plus volontiers associés à certains allèles HLA).
- Les produits des gènes du CMH (les molécules HLA) joueraient un rôle dans l'apparition de la maladie. Par exemple, certains antigènes DR favoriseraient la réponse immunitaire vis-à-vis de certains peptides du soi.

Une des façons d'aborder ces problèmes est d'étudier, non pas les produits du CMH (molécules HLA), mais les gènes eux-mêmes. Des résultats récents suggèrent fortement que le deuxième mécanisme est en cause dans certains cas.

Pour aller plus loin : typage HLA par biologie moléculaire

Ces méthodes sont utilisées essentiellement pour le typage des allèles de classe II, pour lesquels la sérologie est de peu d'intérêt. Les gènes HLA sont amplifiés à partir des lymphocytes par la méthode de PCR. Les produits d'amplification sont ensuite caractérisés par hybridation ou par séquençage de l'ADN. Ces méthodes permettent des typages en quelques heures sans qu'il soit nécessaire de disposer de réactifs difficiles à obtenir. Elles sont beaucoup plus précises que les techniques classiques (sérologie ou cultures mixtes de lymphocytes).

Méthodologie : la PCR

La PCR (polymerase chain reaction) ou amplification génique permet d'obtenir de grandes quantités d'un segment génique dont on connaît les deux extrémités. L'ADN à amplifier est mis en présence de deux amorces d'oligonucléotides de synthèse et d'une ADN polymérase : les oligonucléotides s'hybrident avec les deux extrémités connues du segment d'ADN, et l'ADN polymérase permet de synthétiser une copie de la partie du gène à amplifier, située entre les deux amorces. Chaque cycle comporte donc une étape de dénaturation de l'ADN (pour obtenir une forme simple brin), une hybridation des amorces puis l'action de l'ADN polymérase. On peut ainsi doubler la quantité d'ADN à chaque cycle et, au bout de vingt à trente cycles, obtenir une grande quantité du segment génique étudié. Ces techniques sont actuellement automatisées et utilisent une ADN polymérase spéciale (Taq-polymérase).

La PCR a de nombreuses utilisations : détecter de très faibles quantités d'ADN (taille réduite de l'échantillon, petite concentration d'un agent infectieux au sein du prélèvement), amplifier l'ADN pour le caractériser, rechercher des gènes en partie inconnus.

En faisant précéder l'étape d'amplification d'une étape de transcription inverse (à l'aide d'une reverse-transcriptase rétrovirale), on peut amplifier les copies ADN d'un ARN. Cette méthode (RT-PCR) permet d'utiliser la PCR pour l'étude des ARN (ARN messenger, virus ARN).

10 - À partir d'une greffe

Les greffes

La pratique de la transplantation a précédé, au moins pour les greffes de rein, la connaissance du système HLA. Toutefois grâce au progrès des connaissances immunologiques et à la découverte de nouveaux immunosuppresseurs, certaines greffes sont passées dans la pratique courante.

Pour comprendre les mécanismes de l'immunité de greffe, il est nécessaire d'envisager les points suivants :

- Les lois génétiques du rejet des greffes.
- Les mécanismes immunologiques du rejet des greffes.
- Les facteurs de succès des greffes allogéniques.

LES LOIS GÉNÉTIQUES DU REJET DES GREFFES

- Une autogreffe (greffe autologue) est la greffe d'un tissu d'un individu sur lui-même : elle n'est pas rejetée.
- Une isogreffe (greffe isogénique) est la greffe d'un tissu d'un individu sur un individu génétiquement identique (jumeaux vrais) : elle n'est pas rejetée.
- Une allogreffe (greffe allogénique) est la greffe d'un tissu d'un individu sur un individu génétiquement différent : elle est rejetée en l'absence d'immunosuppression.
- Une xénogreffe (greffe xénogénique) est la greffe d'un individu sur un individu d'une espèce différente : elle est rejetée même avec immunosuppression.

Le rejet est dû à une réponse immunitaire du receveur, dirigée contre les antigènes d'histocompatibilité, présents chez le donneur et absents chez le receveur. Les antigènes inducteurs du rejet sont essentiellement les antigènes codés par le CMH (HLA chez l'homme).

Les lois génétiques du rejet des greffes ont été établies à l'aide de souches pures de rongeurs : il s'agit de souris croisées entre frères et sœurs sur plusieurs générations, ce qui permet d'avoir des colonies d'animaux génétiquement identiques.

Les greffes à l'intérieur d'une même souche (isogreffes) se comportent comme des autogreffes et ne sont pas rejetées, alors que les greffes entre deux souches différentes (allogreffes) sont rejetées.

Les greffes d'une souris hybride, sur l'une ou l'autre des deux souches parentales sont rejetées, puisque le receveur réagit contre la moitié provenant de l'autre parent. En revanche les greffes de l'un ou l'autre des parents sur un hybride ne sont pas rejetées, puisqu'elles n'apportent aucun antigène d'histocompatibilité inconnu du receveur.

Un cas particulier est la réaction greffon contre hôte, au cours de laquelle ce sont les lymphocytes présents dans le greffon qui attaquent l'organisme du receveur.

Cette réaction ne se produit que lorsque les deux conditions suivantes sont réunies :

- Le receveur possède des antigènes d'histocompatibilité absents chez le donneur, contre lesquels les lymphocytes de la greffe vont réagir.
- Le receveur est incapable de rejeter la greffe.

C'est ce qui se passe au cours des greffes de moelle, dont la réaction greffon contre hôte est la complication majeure : l'élimination des cellules souches du receveur est nécessaire à la prise de la greffe, et rend le receveur immuno-incompétent. Lorsque la greffe est acceptée, les lymphocytes présents dans celle-ci peuvent réagir contre le receveur.

De la même manière, une transfusion de sang à un nouveau-né immunodéficient peut être génératrice de réaction greffon contre hôte si le sang n'a pas été préalablement irradié, car le sang transfusé contient des lymphocytes, qui peuvent « coloniser » le receveur et réagir contre lui.

On peut reproduire une réaction expérimentale greffon contre hôte en injectant des lymphocytes d'une souris de souche pure A à un hybride (AxB). Nous avons vu que (AxB) ne rejette pas A ; en revanche A réagira contre la « partie B » de (AxB).

La réaction greffon contre hôte peut être aiguë : elle entraîne alors des réactions cutanées, hépatiques, digestives, qui peuvent être mortelles.

Elle se présente parfois sous une forme chronique, associant une diminution de l'immunité cellulaire et de la défense contre les infections, une hypergammaglobulinémie, des auto-anticorps.

La réaction greffon contre hôte est dirigée avant tout contre les antigènes codés par le CMH du receveur. Cependant, elle peut survenir même lorsque le donneur

et le receveur, tout en partageant les mêmes groupes HLA, ne sont pas génétiquement identiques. C'est ce qui se produit pour les greffes entre frères ou sœurs HLA identiques mais non-jumeaux ; on attribue alors la réaction greffon contre hôte à une réponse vis-à-vis d'autres antigènes d'histocompatibilité.

MÉCANISMES IMMUNOLOGIQUES DU REJET DES GREFFES

Le rejet de greffe est un phénomène immunologique, une deuxième greffe provenant du même individu est rejetée plus rapidement que la première par acquisition d'une mémoire spécifique du donneur : si A est préimmunisé par une greffe de B, il rejettera plus rapidement une greffe provenant de B, mais il ne rejettera pas plus rapidement une greffe provenant de C. Cette mémoire est transférable par les lymphocytes de l'animal pré-immunisé à un animal vierge appartenant à la même souche pure de souris.

Au cours des premiers jours d'une greffe allogénique, il ne se passe rien en apparence. En fait, pendant cette période de latence (3-4 jours) le receveur se sensibilise aux antigènes d'histocompatibilité du donneur : les lymphocytes du receveur circulent dans la greffe et reconnaissent les antigènes d'histocompatibilité présents sur les cellules de celle-ci. Les antigènes de classe II, présents sur les macrophages et les autres cellules présentatrices d'antigène de la greffe jouent un rôle important. En outre, les lymphocytes du donneur présents dans la greffe circulent dans le système lymphoïde du receveur et contribuent à l'activation de l'ensemble du système immunitaire de celui-ci. Vers le cinquième jour, la greffe est infiltrée par des cellules mononucléées (lymphocytes + macrophages), et détruite en quelques jours.

Si une deuxième greffe est faite à un animal pré-immunisé, le rejet est beaucoup plus rapide. Lorsqu'il y a connexion vasculaire (greffe de rein par exemple), on peut même, dans ce cas, assister à un rejet en 48 heures, par thromboses artériolaires diffuses de la greffe.

Ce sont les lymphocytes T du receveur qui reconnaissent les antigènes du CMH présents sur les cellules de la greffe allogéniques et vont réagir contre eux.

Cette « réponse allogénique » a les caractéristiques suivantes :

- Elle fait intervenir un grand nombre de précurseurs ; alors que seulement 1/10.000 (environ) des lymphocytes T réagit vis-à-vis d'un antigène exogène (virus, protéine...), la proportion de lymphocytes T capables de réagir vis-à-vis d'un antigène d'histocompatibilité allogénique est de l'ordre de 1 %.
- Elle est d'emblée détectable lorsqu'on cultive ensemble les lymphocytes de deux individus allogéniques (c'est la culture mixte de lymphocytes), alors que la réponse T vis-à-vis de protéines étrangères, n'est détectable que si les lymphocytes proviennent d'un sujet préimmunisé.
- Elle est dirigée à la fois contre les antigènes de classe II (les lymphocytes répondeurs sont alors T4) et contre les antigènes de classe I (les lymphocytes répondeurs sont alors T8). Les lymphocytes T4 sont les « helper » et activent les macrophages dans l'infiltrat présent au sein de la greffe. Les lymphocytes T8 se transforment en cellules T lytiques qui détruisent directement les cellules de la greffe.

- La réaction est d'autant plus forte que le nombre d'antigènes d'histocompatibilité reconnus est plus important.

Le rôle prédominant de l'immunité à médiation cellulaire dans le rejet est attesté par les faits suivants :

- Les anticorps apparaissent souvent après le rejet.
- Les crises de rejet qui émaillent l'évolution des greffes traitées sont corrélées à l'infiltration du greffon par des lymphocytes T et des macrophages.
- La suppression de l'immunité cellulaire est beaucoup plus efficace que celle de l'immunité humorale pour permettre le maintien d'une greffe.

Les anticorps peuvent intervenir dans le rejet lorsqu'ils préexistent à l'implantation de la greffe. C'est ce qui se passe dans les xénogreffes rejetées en quelques minutes par des anticorps naturels dirigés contre l'endothélium des espèces différentes.

Les anticorps, induits par des transfusions répétées ou par une greffe préalablement rejetée, peuvent entraîner le rejet suraigu d'une nouvelle greffe. C'est la raison pour laquelle on vérifie avant transplantation que le receveur potentiel n'a pas d'anticorps vis-à-vis des leucocytes du donneur.

Les anticorps du groupe ABO peuvent avoir les mêmes effets, ce qui nécessite également une compatibilité ABO pour les greffes d'organes. En revanche, il est possible d'effectuer une greffe de moelle ABO incompatible à condition d'avoir éliminé les globules rouges de la moelle transplantée avant la greffe.

Les greffes de cornée ont longtemps été considérées comme non soumises aux phénomènes de rejet en l'absence de vascularisation de ce tissu. Néanmoins, un certain nombre de rejets survient malgré le traitement corticoïde local : on a pu montrer que ces rejets avaient été moins fréquents en cas de compatibilité HLA.

LES FACTEURS DE SUCCÈS DES GREFFES ALLOGÉNIQUES

En clinique humaine, on obtient le maintien de greffes allogéniques, essentiellement par un traitement immunosuppresseur et, dans certains cas, par une histocompatibilité optimale entre donneur et receveur.

Le traitement immunosuppresseur est basé sur trois types de médicaments :

- Les immunosuppresseurs chimiques : azathioprine, cyclophosphamide et cyclosporine.
- Les glucocorticoïdes à doses fortes.
- Parfois des anticorps monoclonaux anti-lymphocytes T (anti CD3) ou du sérum anti-lymphocytes.

Le but de cette immunosuppression est de permettre le maintien de la greffe, sans trop déprimer les résistances immunitaires du receveur vis-à-vis des infections. C'est dans les premières semaines de la greffe que le risque de rejet est majeur, et que le traitement est maximum, associant en général un ou deux immunosuppresseurs chimiques et des corticoïdes à forte dose.

Par la suite, la dose de corticoïdes peut être diminuée. Néanmoins, surtout pendant les deux premières années, l'évolution est souvent émaillée de crises de rejet. Elles surviennent de façon imprévisible et sont détectées devant une dégradation de la fonction de l'organe greffé, une infiltration cellulaire du greffon. Ces crises sont en général réversibles par une augmentation transitoire du traitement immunosuppresseur.

À long terme, les crises de rejet sont moins fréquentes. On pense que le contact prolongé du système immunitaire du receveur avec les antigènes de la greffe a, en présence d'une immunosuppression non spécifique, permis l'établissement d'une tolérance immunitaire spécifique. Celle-ci n'est cependant pas totale, puisque l'administration d'un immunosuppresseur chimique reste toujours nécessaire.

En outre, certaines complications tardives des greffes sont dues à des formes torpides de rejet chronique : bronchiolite oblitérante des greffes pulmonaires, destruction des voies biliaires intrahépatiques des greffes de foie, et peut-être athérosclérose accélérée des greffes cardiaques et rénales.

Le taux de survie de la greffe est d'autant plus important que le nombre d'incompatibilités pour les antigènes de classe I est plus faible et qu'il y a compatibilité pour HLA-DR.

Dans certains cas, le donneur est vivant, apparenté au receveur. C'est le cas de la greffe de moelle, dont les chances de succès sont maximum lorsque le donneur est un germain (frère ou sœur) du receveur et qu'il est HLA-identique à celui-ci. On s'en assure en vérifiant :

- Que donneur et receveur ont un phénotype HLA semblable (déterminé par sérologie).
- Que leurs lymphocytes ne prolifèrent pas en culture mixte.
- Qu'ils ont le même génotype, déterminé par une étude des parents (si elle est possible).

Des reins de donneurs vivants apparentés sont parfois utilisés. Dans ce cas, le taux de succès de la greffe décroît selon que donneur et receveur sont :

- HLA-identiques (germaines ayant leurs deux haplotypes HLA identiques),
- HLA-semi-identiques (rein d'un parent greffé à un enfant, ou germaines ayant un seul haplotype HLA-identique).
- HLA-différents (germaines ayant leurs deux haplotypes HLA différents).

Dans la grande majorité des transplantations actuellement réalisées (rein, foie, cœur, poumon), le donneur est un sujet non apparenté, en état de mort cérébrale. La probabilité d'une identité HLA est alors extrêmement faible. Les décisions doivent en général se prendre en urgence, car il n'est

guère possible de maintenir un sujet décérébré très longtemps dans de bonnes conditions hémodynamiques. En outre, dans le cas du foie et du cœur, les receveurs potentiels sont au stade terminal de leur affection. On réalise donc un groupage érythrocytaire (une incompatibilité ABO est une cause de rejet suraigu) et une vérification de l'absence d'anticorps dirigés contre les leucocytes du donneur. Lorsque le typage HLA peut être réalisé, il permet de sélectionner parmi les nombreux receveurs en attente de greffe celui qui présente le moins d'incompatibilités. Néanmoins, d'autres facteurs interviennent dans le choix du receveur : l'urgence, la proximité géographique...

En dehors du rejet, le principal problème évolutif est constitué par les complications liées au traitement : infections opportunistes, survenue de tumeurs.

Les greffes de rein sont parfois réalisées après des mois, voire des années d'hémodialyse. Ces patients hémodialysés ont un déficit immunitaire dû à l'insuffisance rénale chronique, ce qui contribue aux bons résultats de la greffe de rein. Avant l'arrivée de l'érythropoïétine, les transfusions nécessaires à la correction des anémies des insuffisants rénaux chroniques ont longtemps constitué un facteur favorable au bon succès des greffes : ces polytransfusions amélioraient le pronostic en induisant un certain type de tolérance. Néanmoins, elles exposaient à des infections virales (hépatite B, avant que le vaccin ne soit disponible ; hépatite C ; infection à cytomégalovirus ; SIDA).

Dans les greffes de moelle, les meilleurs résultats sont obtenus lorsque le donneur est un frère ou une sœur HLA-identique. Des greffes peuvent être réalisées à partir de donneurs non apparentés HLA-identique ou de membres de la famille n'ayant qu'un haplotype identique au receveur. La prise définitive de la greffe est assurée par une immunosuppression brève et intense, juste avant l'injection des cellules de moelle osseuse. Le risque majeur est la survenue d'une réaction greffon contre hôte. Des protocoles d'élimination des lymphocytes T matures présents dans la moelle (avant l'injection de celle-ci) ont été utilisés pour sa prévention, mais ont un effet défavorable sur la prise de la greffe.

La grossesse est une greffe semi-allogénique, puisque 50 % des antigènes d'histocompatibilité du conceptus (l'enfant) proviennent du père. La mère s'immunise vis-à-vis de ces antigènes, comme en témoigne l'existence dans le sérum des femmes multipares d'anticorps anti-HLA vis-à-vis des antigènes du ou des pères successifs. Le mécanisme exact du non-rejet du conceptus est inconnu.

On invoque l'effet supprimeur des hormones gravidiques, un rôle de barrière des annexes, le développement de mécanismes actifs de suppression de la réponse de la mère contre l'enfant (cellules T suppressives, cytokines comme l'IL10).

Des déséquilibres de ces mécanismes pourraient être à l'origine de certains avortements spontanés précoces.

Méthodologie : la culture mixte de lymphocytes

Elle consiste à cultiver les lymphocytes de deux individus différents dans la même boîte de Pétri pendant 3 à 5 jours. L'incompatibilité pour les molécules HLA de classe II stimule la prolifération des lymphocytes T. Cette prolifération est mesurée par incorporation de thymidine tritiée (qui est un reflet de la synthèse d'ADN dans les cellules cultivées). Cette incorporation, augmentée par rapport à une culture témoin, signe la réponse proliférative. La culture mixte de lymphocytes peut être rendue unidirectionnelle en irradiant au préalable l'une des populations cellulaires. Elle est utilisée comme test in vitro de compatibilité avant greffe de moelle pour apprécier le degré de compatibilité entre le receveur et les donneurs potentiels. Le meilleur donneur dans une fratrie est celui ou celle qui est HLA identique en typage conventionnel et dont les lymphocytes ne prolifèrent pas en présence des lymphocytes du receveur.

Pour aller plus loin : les nouvelles méthodes d'immuno-suppression

Deux nouvelles molécules appartiennent à la même famille que la cyclosporine : il s'agit de macrolides le tacrolimus (FK 506) et le sirolimus (anciennement rapamycine). Ces trois immunosuppresseurs se fixent à des récepteurs intracellulaires et agissent spécifiquement sur la réponse des lymphocytes T en bloquant la production ou les effets des interleukines. Le tacrolimus, actif à des doses beaucoup plus faibles que la cyclosporine, semble néanmoins plus toxique pour le rein, le pancréas et le système nerveux central.

Deux autres molécules appartenant à des familles différentes sont en essais cliniques : l'acide mycophénolique (analogue des purines) et le Brequinar.

D'autres anticorps monoclonaux que l'anti-CD3 pourraient avoir un intérêt : les anticorps anti-CD25 (dirigés contre le récepteur pour l'IL2) qui peuvent bloquer la réponse des lymphocytes T à l'IL2, les anticorps anti-CD4 utilisés dans certaines maladies auto-immunes, dont le psoriasis grave.

Les protéines de fusion sont des molécules chimériques, produites par génie génétique, qui associent un récepteur cellulaire rendu soluble à la partie Fc d'une IgG. La protéine de fusion fixe le ligand du récepteur et bloque son effet biologique. A titre expérimental, les protéines de fusion qui bloquent l'interaction B7/CD28 permettent de spectaculaires survies de greffes.

11 - À partir d'une réaction allergique

Mécanismes des réactions d'hypersensibilité

La réaction allergique est en clinique une réponse anormale de l'organisme à l'introduction d'un produit non toxique. Elle fait intervenir une réponse immunitaire excessive ou inadaptée spécifique de ce produit, ne survenant que chez un nombre limité d'individus.

Les immunologistes qualifient de réactions d'hypersensibilité ces réponses immunitaires inappropriées vis-à-vis d'antigènes exogènes.

Elles se traduisent par des manifestations multiformes en fonction du mécanisme en cause et de l'organe atteint.

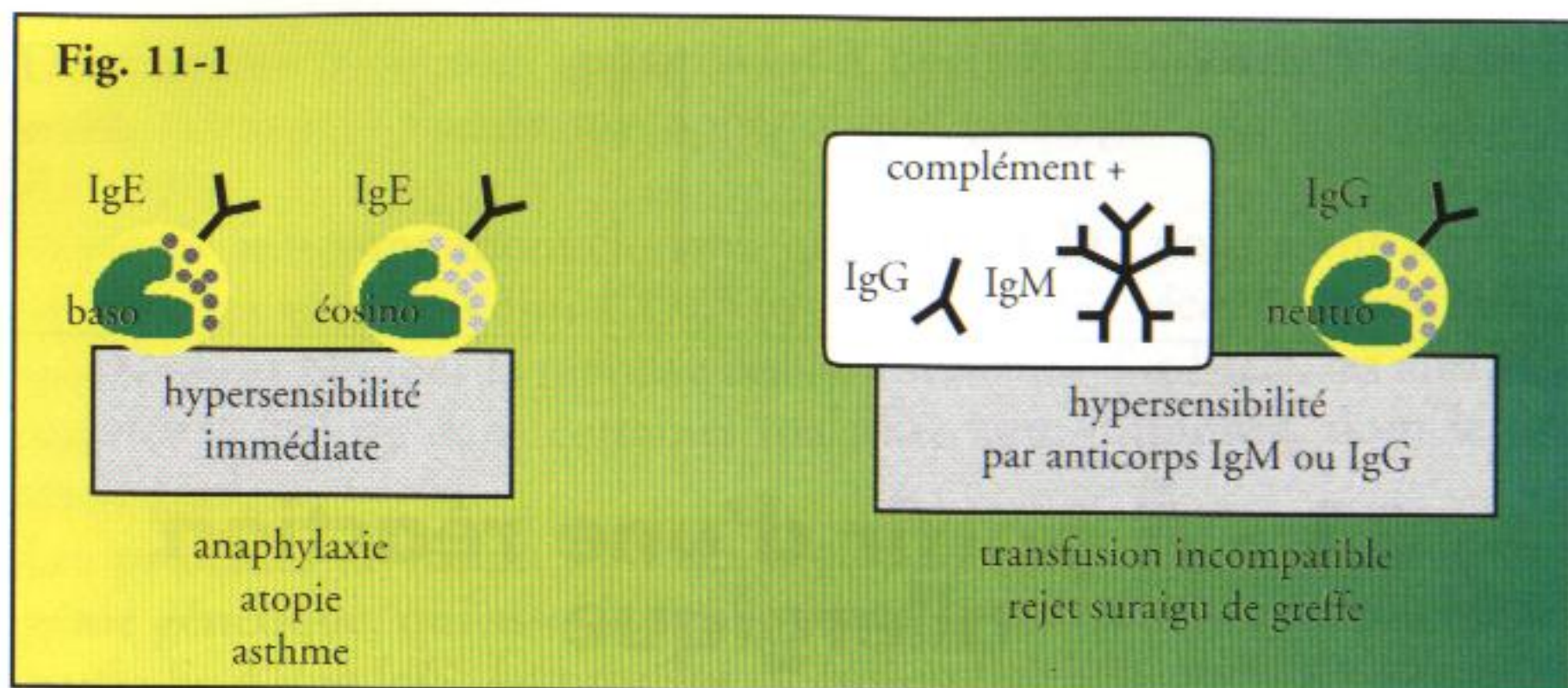
LES MÉCANISMES DES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ

Ces mécanismes sont les mêmes que ceux des réactions de défense, avec une intensité disproportionnée. Toute réponse immunitaire conduit à la mise en œuvre de mécanismes toxiques destinés à éliminer l'antigène qui peuvent retentir sur l'organisme lui-même : ce qui représente la contrepartie d'une défense efficace. On peut dire de façon simpliste qu'il y a hypersensibilité lorsque cette contrepartie est trop forte.

Les hypersensibilités peuvent faire intervenir :

- L'immunité humorale : les réactions sont alors différentes selon qu'il s'agit des anticorps IgE d'une part et IgM ou IgG d'autre part (fig 11-1).

Fig. 11-1



- L'immunité à médiation cellulaire : les réactions sont différentes selon qu'il s'agit d'une hypersensibilité retardée ou d'une réponse cytotoxique (fig 11-2).

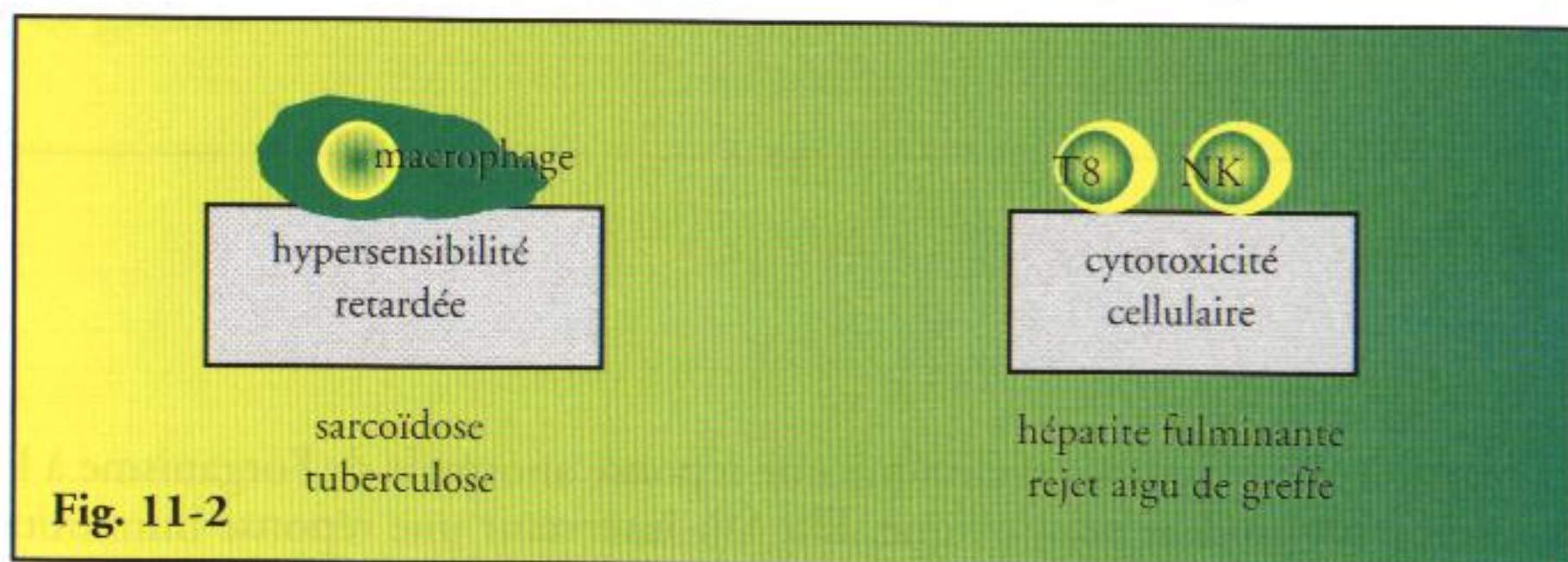


Fig. 11-2

LES HYPERSENSIBILITÉS LIÉES AUX ANTICORPS IgE

Il s'agit de la forme la plus fréquente et la plus typique des réactions allergiques en clinique. Elle correspond à l'hypersensibilité de type 1 des immunologistes, encore appelée hypersensibilité immédiate. Elle a deux caractéristiques : sa survenue immédiate lors de la réintroduction de l'antigène (allergène) et son déclenchement possible par des doses extrêmement faibles d'allergène.

Les manifestations visibles sont immédiatement provoquées par la libération de médiateurs qui sont essentiellement des amines vaso-actives (histamine chez l'homme) ; cette libération est responsable de contractions des muscles lisses (notamment bronchiques), d'augmentation de la perméabilité vasculaire et de vasodilatation (responsables de l'érythème, mais pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique). D'autres médiateurs, notamment de la famille des leucotriènes, sont en cause dans l'asthme ce qui explique dans ce cas l'inefficacité des antihistaminiques.

Cette libération est immédiate, quelques minutes après le contact avec l'allergène, ce qui est caractéristique de ce type d'hypersensibilité. Toutes les conditions de cette libération rapide sont préétablies (fig 11-3) :

- Des cellules contenant ces médiateurs préformés et accumulés dans des granules intracytoplasmiques ; ces cellules sont les mastocytes et les granulocytes basophiles. Les mastocytes sont tissulaires et s'accumulent en particulier dans les principaux organes cibles des réactions immédiates comme le poumon.

- Des anticorps IgE spécifiques de l'allergène, préformés : la réaction d'hypersensibilité immédiate ne se produit que si le sujet a déjà été en contact avec l'allergène.

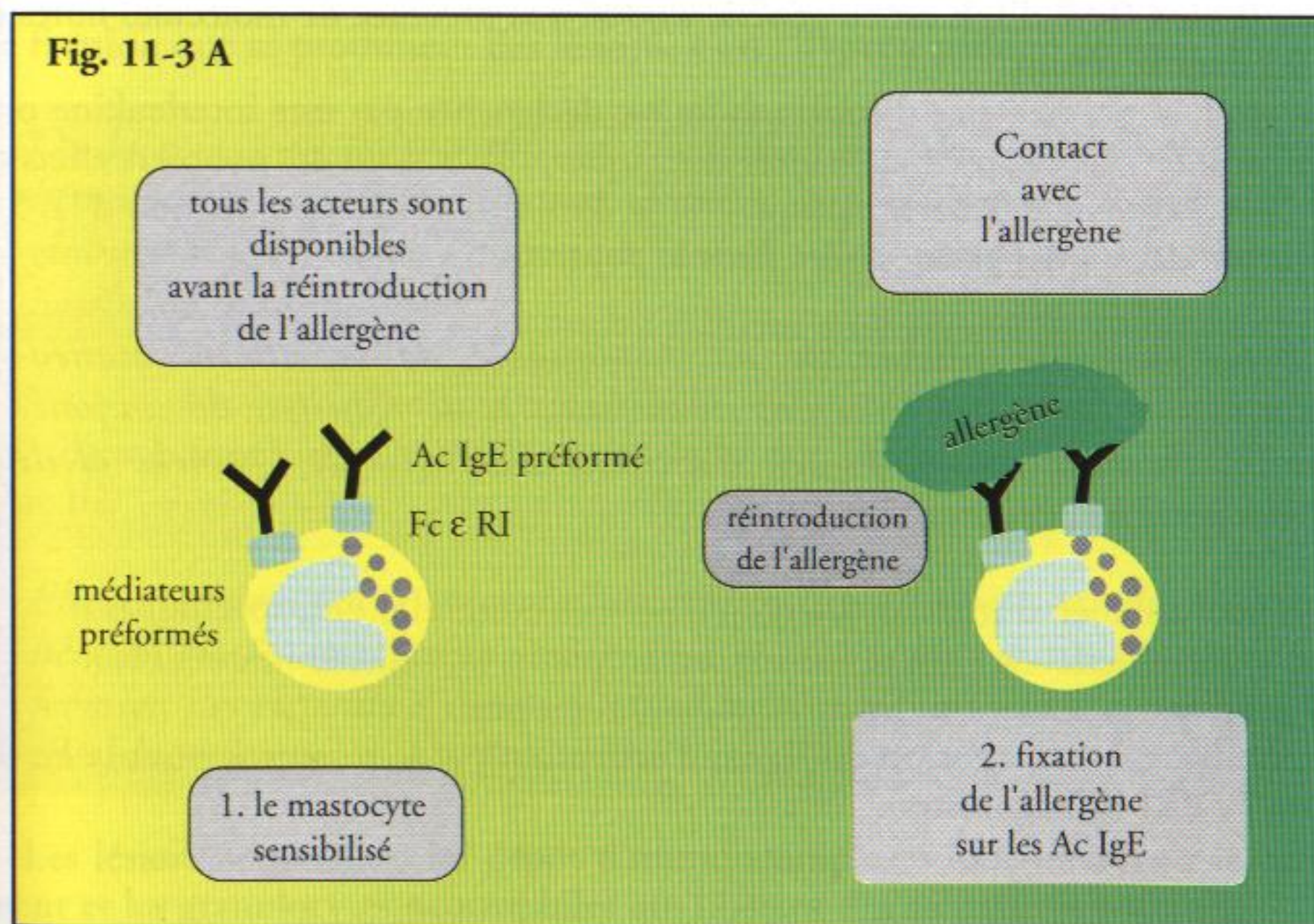
- Ces anticorps IgE sont fixés par leur partie Fc sur les mastocytes et les granulocytes basophiles qui possèdent un récepteur particulier pour le Fc des IgE (Fc ϵ RI).

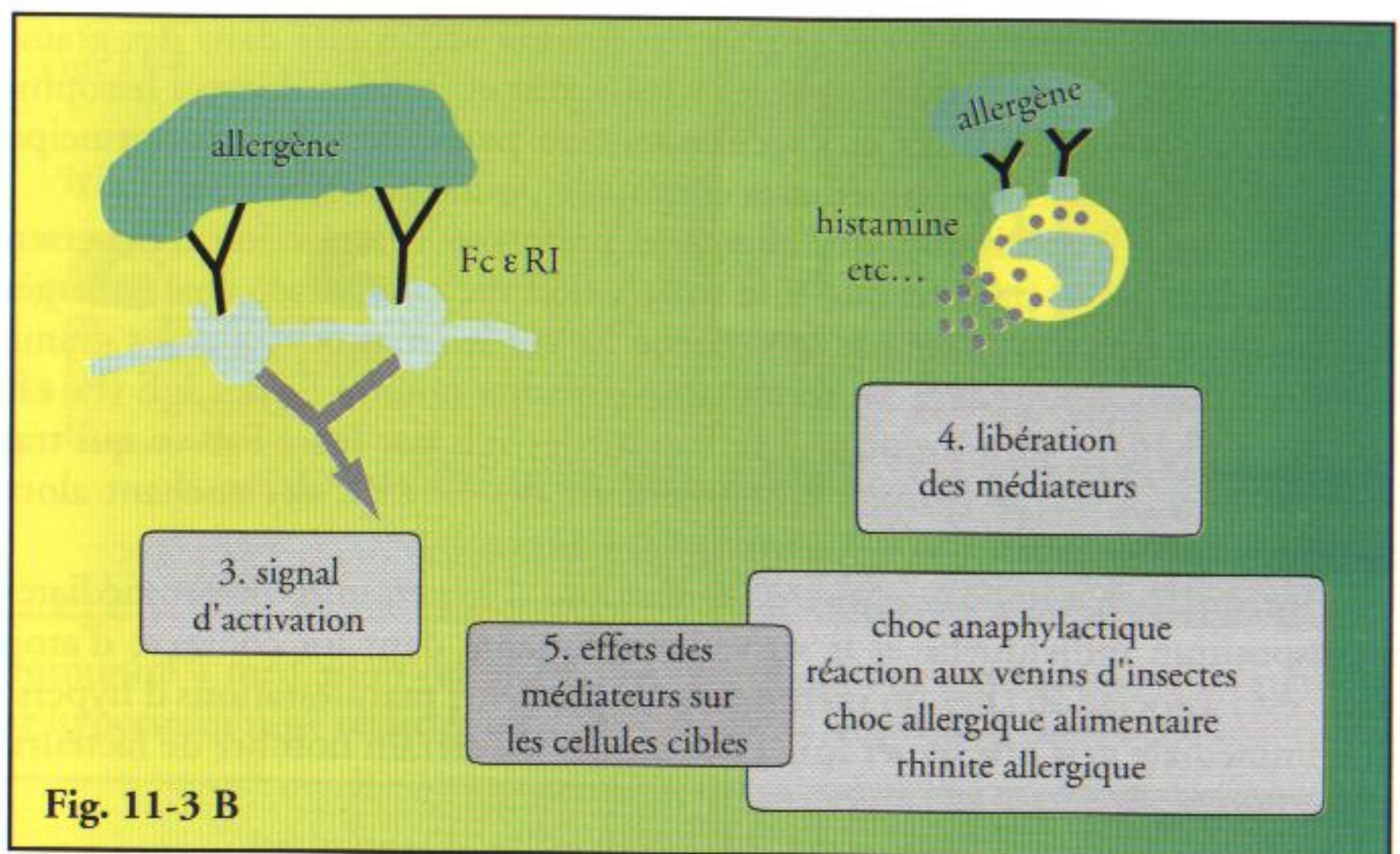
Lorsque l'allergène est introduit, il se fixe sur les IgE par leurs Fab ce qui transmet un signal aux mastocytes par l'intermédiaire des Fc ϵ RI, déclenchant alors la libération des médiateurs.

Une autre caractéristique essentielle des réactions d'hypersensibilité immédiate est la prédisposition individuelle et la survenue fréquente dans un contexte d'atopie. L'atopie est l'association chez un même sujet de plusieurs manifestations d'hypersensibilité immédiate et d'une hyper IgE. On connaît un certain nombre de facteurs de prédisposition individuelle à l'atopie :

- Des facteurs génétiques liés ou non à HLA (familles d'atopiques).
- Des facteurs environnementaux (pollution).
- L'existence d'infection ou d'intervention chirurgicale dans l'enfance.
- L'apparition tardive des IgA (qui peuvent constituer une barrière prévenant la pénétration des allergènes à travers les muqueuses).
- La naissance pendant la saison pollinique (la mère allergique oriente le système immunitaire du conceptus vers la production ultérieure d'IgE).

Fig. 11-3 A





Tous ces facteurs orientent le système immunitaire à réagir à une agression par une production inhabituellement élevée d'anticorps IgE.

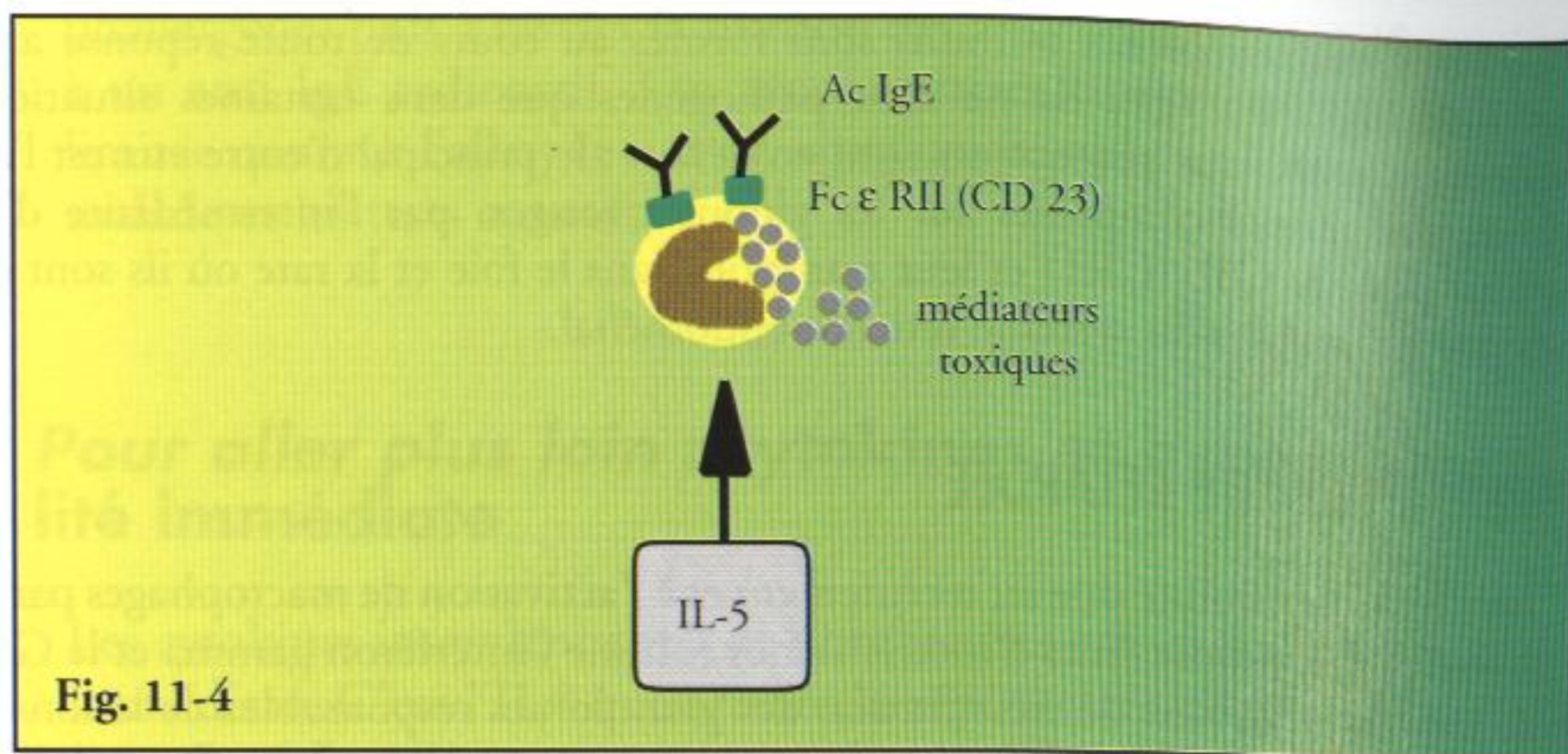
Les manifestations allergiques s'accompagnent souvent d'une hyperéosinophilie (fig 11-4). Les éosinophiles libèrent des médiateurs toxiques qui contribuent à aggraver les manifestations d'hypersensibilité. Ils sont activés par les IgE par l'intermédiaire d'un récepteur pour le Fc des IgE, différent du récepteur présent sur les mastocytes et les basophiles (Fc εRII encore appelé CD 23). Chez les sujets atopiques le taux élevé d'IgE est en général associé à la présence de molécules libres de CD 23 dans le sérum.

La production excessive d'éosinophiles est déclenchée par une interleukine produite par les lymphocytes T des sujets allergiques, l'IL 5. L'un des premiers effets du traitement corticoïde des asthmatiques est la diminution de la production d'IL 5 et de l'accumulation des éosinophiles dans le poumon.

L'hypersensibilité immédiate est responsable de réactions cutanéo-muqueuses (urticaire, eczéma, stomatites...), de rhinites, de conjonctivites, de toux spasmodiques, d'asthme, d'œdèmes de Quincke et de chocs anaphylactiques.

On peut inhiber la réaction allergique par des méthodes non spécifiques :

- En bloquant l'effet de l'histamine sur ses récepteurs (antihistaminiques H1).
- En inhibant la libération des médiateurs (cromones).
- En inhibant la transmission du signal d'activation par le récepteur pour le Fc des IgE ou Fc εRI (β2 agonistes).



Les méthodes de désensibilisation spécifique reposent sur l'injection de doses initialement faibles puis progressivement croissantes de l'antigène. Elles permettent de diminuer la production des anticorps IgE spécifiques de l'antigène en réorientant la réponse immunitaire vers les anticorps IgG. Cette réorientation repose probablement sur une modification des cytokines par les lymphocytes T auxiliaires.

LES HYPERSENSIBILITÉS LIÉES AUX ANTICORPS IgG ET IgM

Elles peuvent intervenir de deux façons :

- Les anticorps se fixent sur une cellule de l'organisme et c'est au niveau de ce site de fixation que se produisent des lésions, c'est l'hypersensibilité de type II.

On la voit dans les transfusions incompatibles, dans certaines anémies hémolytiques médicamenteuses (lorsque le médicament se fixe sur les globules rouges), dans l'anémie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité fœto-maternelle.

- Des complexes antigène-anticorps (immunocomplexes) se constituent et se déposent dans certains organes où ils déclenchent des lésions, c'est l'hypersensibilité de type III.

Elle intervient dans la maladie sérique (après injections de protéines hétérologues), dans les pneumopathies par hypersensibilité (poumon du fermier, des éleveurs d'oiseaux), dans les vascularites, dans certaines glomérulonéphrites.

Les lésions secondaires au dépôt d'immunocomplexes font intervenir le complément et les granulocytes neutrophiles qui libèrent des substances toxiques.

récepteur pour le C3b (CR1) et leur transport dans le foie et la rate où ils sont éliminés par les cellules du système réticulo-endothélial.

L'HYPERSENSIBILITÉ RETARDÉE

C'est l'hypersensibilité due au recrutement et à l'activation de macrophages par les lymphocytes T4, producteurs d'interleukines comme l'interféron gamma et le GM-CSF. C'est le mécanisme de constitution des granulomes responsables de lésions au cours de certaines maladies infectieuses ou parasitaires (tuberculose, lèpre, bilharziose...). Au cours de la sarcoïdose on observe le même type de lésions que l'on peut considérer comme une réaction d'hypersensibilité retardée vis-à-vis d'un antigène non caractérisé.

LES HYPERSENSIBILITÉS PAR CYTOTOXICITÉ CELLULAIRE

Elles sont dues à la destruction des cellules de l'organisme par des lymphocytes T8 ou NK cytotoxiques. Ceci peut se produire au cours des infections virales.

Au cours des hépatites fulminantes, la nécrose hépatique n'est pas due au virus de l'hépatite B, mais à la destruction des hépatocytes massivement infectés par les cellules cytotoxiques de l'organisme.

La gravité des pneumopathies à CMV est probablement due à l'intensité de la réponse antivirale qui se développe dans le poumon.

👉 Méthodologie : le dosage des IgE et la mesure des anticorps IgE

Le dosage des IgE sériques totales peut être indiqué pour documenter l'existence d'un terrain atopique, toutefois un chiffre normal n'exclut pas cette atopie. Il ne doit pas être pratiqué pour rechercher une éventuelle allergie.

La recherche d'anticorps IgE spécifiques peut se faire vis-à-vis d'un allergène individuel par un test de type Phadiatop®, RAST ou CAP®. Le principe consiste à incuber le sérum du patient avec un support sur lequel ont été fixés un ou plusieurs allergènes (pneumallergène ou tro-

Pour aller plus loin : cytokines et hypersensibilité immédiate

Les cytokines interviennent à de nombreuses étapes de l'hypersensibilité immédiate. C'est l'IL4 qui oriente la réponse anticorps vers la production des IgE. L'IL5 permet la production des éosinophiles, l'IL3 celle des mastocytes. A l'inverse, l'interféron gamma inhibe à la fois la production des anticorps anti IgE et celle des éosinophiles. Il est probable que la propension d'un sujet à produire des IgE et à développer des réactions d'hypersensibilité immédiate soit conditionnée par un déséquilibre de production de cytokines en faveur de l'IL4 par rapport à l'interféron gamma.

De petites doses d'interféron gamma, administrées pendant plusieurs semaines, peuvent avoir un effet favorable dans les formes graves de dermatite atopique, en diminuant les lésions cutanées et l'hyperéosinophilie.

THE
LIBRARY
OF THE
MUSEUM OF
COMPARATIVE ZOOLOGY
AT HARVARD UNIVERSITY

RECEIVED
JAN 10 1900

THE
LIBRARY
OF THE
MUSEUM OF
COMPARATIVE ZOOLOGY
AT HARVARD UNIVERSITY

RECEIVED
JAN 10 1900

THE
LIBRARY
OF THE
MUSEUM OF
COMPARATIVE ZOOLOGY
AT HARVARD UNIVERSITY

RECEIVED
JAN 10 1900

THE
LIBRARY
OF THE
MUSEUM OF
COMPARATIVE ZOOLOGY
AT HARVARD UNIVERSITY

RECEIVED
JAN 10 1900

THE
LIBRARY
OF THE
MUSEUM OF
COMPARATIVE ZOOLOGY
AT HARVARD UNIVERSITY

RECEIVED
JAN 10 1900

THE
LIBRARY
OF THE
MUSEUM OF
COMPARATIVE ZOOLOGY
AT HARVARD UNIVERSITY

RECEIVED
JAN 10 1900

THE
LIBRARY
OF THE
MUSEUM OF
COMPARATIVE ZOOLOGY
AT HARVARD UNIVERSITY

RECEIVED
JAN 10 1900

THE
LIBRARY
OF THE
MUSEUM OF
COMPARATIVE ZOOLOGY
AT HARVARD UNIVERSITY

RECEIVED
JAN 10 1900

THE
LIBRARY
OF THE
MUSEUM OF
COMPARATIVE ZOOLOGY
AT HARVARD UNIVERSITY

RECEIVED
JAN 10 1900

THE
LIBRARY
OF THE
MUSEUM OF
COMPARATIVE ZOOLOGY
AT HARVARD UNIVERSITY

RECEIVED
JAN 10 1900

12 - À partir d'une maladie auto-immune

Tolérance immunitaire et auto-immunité

Le diagnostic de lupus érythémateux aigu disséminé est porté devant la présence d'anticorps anti-DNA dans le sérum. Ces anticorps qui reconnaissent un constituant du soi apparaissent du fait d'un dérèglement du système immunitaire.

Dans certaines situations pathologiques, une réactivité du système immunitaire vis-à-vis des propres constituants de l'organisme (le soi) se développe : c'est l'auto-immunité. Les antigènes en cause sont appelés auto-antigènes, les anticorps correspondants, auto-anticorps.

À l'état normal, les antigènes du soi ne sont pas éliminés par le système immunitaire.

La non-réponse du système immunitaire normal aux auto-antigènes n'est pas due à une incapacité absolue à les reconnaître. Les récepteurs pour l'antigène des lymphocytes T et B sont générés par des recombinaisons génétiques aléatoires, indépendamment de tout contact avec l'antigène. Des lymphocytes T et B possédant des récepteurs reconnaissant les structures du soi seront donc produits au sein des organes lymphoïdes centraux. Un mécanisme actif, la tolérance au soi, permet de les éliminer ou de les inactiver à l'état normal. Les défaillances de ce processus sont à l'origine des maladies auto-immunes.

LA TOLÉRANCE IMMUNITAIRE

Une tolérance immunitaire peut être induite expérimentalement vis-à-vis d'antigènes extérieurs : le contact avec un antigène n'entraîne aucune réponse immunitaire, mais une incapacité ultérieure à répondre lors d'un contact ultérieur avec le même antigène. Cette incapacité est spécifique de l'antigène en cause : le sujet rendu tolérant pour l'antigène A ne peut plus répondre à A, mais répond normalement à tous les autres antigènes. C'est en quelque sorte l'image en miroir de la mémoire immunologique.

La tolérance immunitaire expérimentale n'est induite que dans des conditions bien particulières, isolées ou associées :

- Administration de l'antigène durant la vie intra-utérine, ou (moins facilement) immédiatement après la naissance.
- Administration de l'antigène en même temps qu'est réalisée une immunosuppression non spécifique.
- Administration de très fortes doses d'antigène, ou au contraire de très faibles doses, inférieures à la dose immunogénique.

La tolérance immunitaire intervient dans les situations suivantes :

- La survie à long terme des greffes d'organes. Cette survie est obtenue grâce à des traitements immunosuppresseurs non spécifiques. À mesure que l'on s'éloigne de la date de la greffe, les doses d'immunosuppresseurs peuvent être diminuées. Cela correspond vraisemblablement à l'établissement progressif d'une tolérance vis-à-vis de la greffe. Cette tolérance reste partielle, mais joue un rôle dans le succès des greffes.
- La croissance de certaines tumeurs qui sont pourtant potentiellement immunogéniques.
- La tolérance naturelle au soi.

Peut-on espérer un jour favoriser la tolérance spécifique pour une greffe et ainsi diminuer voire ne plus utiliser les immunosuppresseurs non spécifiques ?

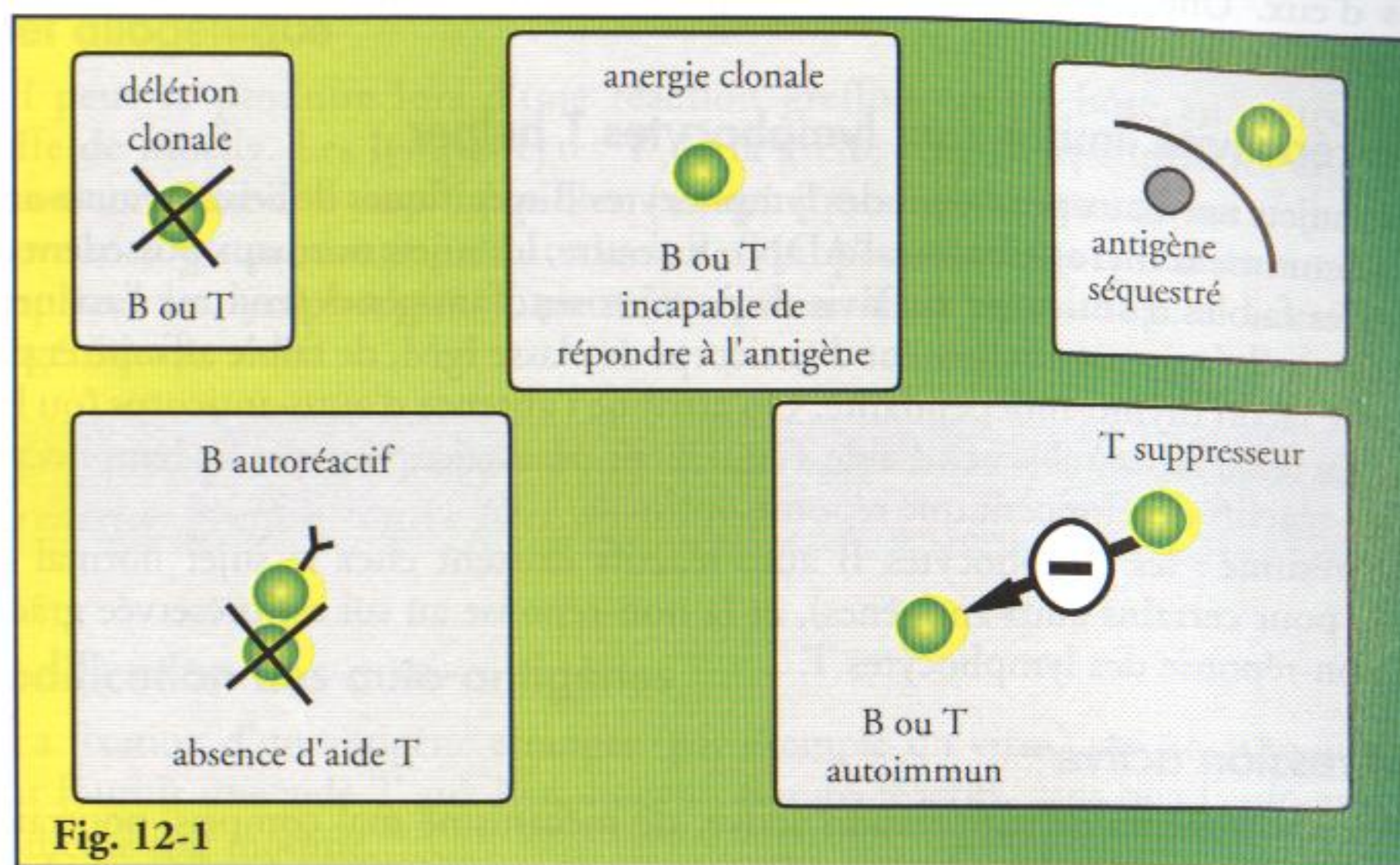
Peut-on rompre la tolérance vis-à-vis des tumeurs et aider l'organisme à les éliminer ?

Peut-on rétablir la tolérance au soi, rompue au cours des maladies auto-immunes ?

L'analyse des mécanismes de la tolérance a considérablement progressé au début des années quatre-vingt-dix, grâce à l'utilisation d'animaux transgéniques. Il est possible d'introduire un gène étranger (transgène) dans le patrimoine génétique d'une souris et de sa descendance ; le transgène code pour une protéine étrangère qui sera donc produite par les souris transgéniques. Une souris exprimant un transgène deviendra-t-elle tolérante à la protéine qu'il code ? Par quel mécanisme ? Dans quel secteur du système lymphoïde ? En fonction de quels paramètres lorsqu'on module l'expression du transgène ?...

LES MÉCANISMES DE LA TOLÉRANCE IMMUNITAIRE

Les mécanismes suivants ont été démontrés et peuvent être en cause, isolés ou associés (fig 12-1).



Délétion clonale

C'est l'élimination des clones T ou B lorsqu'ils sont en contact avec un antigène à un stade précis de leur maturation. La délétion clonale se produit au sein des organes lymphoïdes centraux, où les lymphocytes pré-T et pré-B sont au contact avec certains antigènes du soi, et à l'abri des antigènes exogènes. Tout antigène reconnu à ce stade précis déclenche la destruction de la cellule. Ce phénomène est démontré au sein du thymus, où il rend compte d'une partie de la destruction sur place de 90 % des thymocytes. Ceux-ci sont éliminés par une sorte de « suicide cellulaire », encore appelé apoptose.

La délétion clonale est un mécanisme protecteur puissant vis-à-vis de l'auto-réactivité, à la réserve près qu'elle doit être sans cesse opérationnelle en raison du renouvellement permanent des lymphocytes.

Anergie clonale

C'est l'inactivation de la cellule auto-réactive dans les organes lymphoïdes périphériques. Ce mécanisme est probablement en cause pour les auto-antigènes absents des organes lymphoïdes centraux. Il est plus fragile que le précédent : les cellules auto-réactives inactivées peuvent être réactivées par certains stimuli non spécifiques qui court-circuitent le récepteur.

Antigènes séquestrés

Certains auto-antigènes sont localisés dans des sites peu accessibles au système immunitaire (comme le cristallin) : il y a à la fois non-tolérance et non-réponse vis-à-vis d'eux. Une accessibilité à ces antigènes conduit à des manifestations auto-immunes.

Non-réactivité limitée aux lymphocytes T helper

Les sujets normaux possèdent des lymphocytes B spécifiques de certains auto-antigènes (comme la thyroglobuline, l'ADN). En outre, les sujets normaux possèdent des taux très faibles d'anticorps vis-à-vis de certains auto-antigènes (comme l'actine, la tubuline). Il s'agit essentiellement d'anticorps de classe IgM, de faible affinité et produits de façon thymo-indépendante. On attribue l'absence d'auto-anticorps (ou leur taux très faible) à une absence d'aide T, qui serait nécessaire pour que les lymphocytes B auto-réactifs développent une réponse optimale.

En résumé : les lymphocytes B auto-réactifs existent chez le sujet normal (au moins pour certains auto-antigènes), et la non-réponse au soi est préservée grâce à une non-réponse des lymphocytes T.

Suppression active

Des phénomènes de suppression active, de mécanisme mal compris, pourraient également intervenir : lymphocytes T suppresseurs, anticorps naturels anti-idiotypiques.

Au total, il est probable que :

- La non-réponse au soi n'est pas absolue.
- Ses mécanismes varient selon les auto-antigènes.

RUPTURE DE LA TOLÉRANCE AU SOI ET AUTO-IMMUNITÉ

La production d'auto-anticorps peut être déclenchée lorsque la non-réponse des lymphocytes T est court-circuitée, ce qui permet aux lymphocytes B auto-réactifs éventuellement présents chez un sujet normal de se différencier en cellules productrices d'anticorps. Ce phénomène qui conduit à une rupture de tolérance peut se produire selon plusieurs mécanismes :

Activation non spécifique

Elle peut être la conséquence d'une infection bactérienne. Certaines substances, en particulier les lipopolysaccharides bactériens stimulent les lymphocytes B de façon non spécifique et thymo-indépendante. Les lymphocytes B auto-réactifs seront stimulés au même titre que les autres, d'où production d'auto-anticorps.

Ce phénomène explique la possibilité de flambée de maladies auto-immunes en coïncidence avec des infections bactériennes.

Effet allogénique

Il peut se produire lors d'une réaction greffon contre hôte au cours d'une greffe de moelle. Les lymphocytes T de la greffe réagissent contre les antigènes d'histocompatibilité incompatibles (allogéniques) présents sur les cellules du receveur. Il y a production d'interleukines qui peuvent dans certaines conditions remplacer les lymphocytes T pour la réponse à un auto-antigène (c'est l'effet allogénique).

On explique ainsi l'apparition de certains auto-anticorps lors de la réaction greffon contre hôte.

Modification des auto-antigènes

La fixation d'un antigène étranger (par exemple un virus) sur un auto-antigène peut fournir une aide T aux lymphocytes B auto-réactifs, sans que l'auto-antigène lui-même soit modifié.

On explique ainsi l'apparition de certaines cytopénies auto-immunes à l'occasion d'infections virales.

Auto-anticorps anti-idiotypiques

L'immunisation contre une hormone peut déclencher secondairement l'apparition d'anticorps anti-idiotypiques vis-à-vis des auto-anticorps anti-hormone. Ces anticorps anti-idiotypiques reconnaissent le récepteur de l'hormone, sans que l'auto-antigène ait été impliqué dans leur déclenchement.

C'est ce qu'on observe au cours de l'acanthosis nigricans (anticorps anti-récepteurs pour l'insuline, responsables d'un diabète).

Expression anormale des molécules HLA de classe II

L'interféron gamma peut stimuler l'expression de molécules HLA de classe II par des cellules qui ne possèdent pas normalement ces molécules à leur membrane : elles deviennent ainsi de véritables cellules présentatrices pour leurs propres auto-antigènes. Les lymphocytes T réactifs vis-à-vis de ces auto-antigènes peuvent ainsi être activés.

Ce phénomène peut se produire lors d'infections virales, ou d'une réaction greffon contre hôte, sous l'effet de l'interféron gamma produit par les lymphocytes T.

Libération d'auto-antigènes « séquestrés »

Dans certains cas très particuliers, le système immunitaire n'est jamais entré en contact avec certains constituants de l'organisme, et n'est donc pas devenu tolérant vis-à-vis de ceux-ci. Ce serait le cas du cristallin. Si ces antigènes passent dans la circulation, par exemple après un traumatisme, une auto-immunité peut se développer.

On explique ainsi les ophtalmies « allergiques » pouvant survenir après une plaie oculaire, y compris du côté opposé au traumatisme. De même, la libération de certains auto-antigènes dans la circulation peut entraîner l'apparition d'auto-anticorps antimyocarde après un infarctus du myocarde.

Production excessive ou déséquilibrée de cytokines.

Un argument en faveur de ce mécanisme est apporté par la possibilité d'apparition d'auto-anticorps, en particulier antithyroïdiens, au cours des traitements par l'interféron alpha ou plus rarement par l'IL2 ou le GM-CSF. Une production déséquilibrée de cytokines pourrait être en cause au cours de certaines maladies auto-immunes (notamment l'IL10 au cours du lupus érythémateux). L'administration de cytokines peut constituer une approche thérapeutique dans certaines maladies à composante auto-immune : interféron bêta dans la sclérose en plaques.

HÉTÉROGÉNÉITÉ DES MALADIES AUTO-IMMUNES

L'apparition d'une auto-immunité nécessite la conjonction de deux phénomènes :

- Une réponse immunitaire vis-à-vis du soi, attestée par l'existence d'auto-anticorps.
- Des mécanismes lésionnels rendant cette réponse pathogène.

En effet, la réponse vis-à-vis du soi n'entraîne pas nécessairement une maladie auto-immune. Il existe de nombreuses situations où des auto-anticorps ne sont pas pathogènes :

- Tous les sujets normaux ont des auto-anticorps contre certains auto-antigènes (actine, tubuline), à un taux faible.
- Un faible pourcentage de sujets normaux possède des auto-anticorps caractéristiques de certaines maladies auto-immunes (anti-nucléaires, anti-organes). Ce pourcentage augmente avec l'âge. Il est plus important dans les familles de sujets atteints de maladies auto-immunes.

Ainsi, le diagnostic de maladie auto-immune doit être porté sur un ensemble d'arguments (dont l'existence d'auto-anticorps) et ne peut être affirmé sur la seule existence d'auto-anticorps.

Les maladies auto-immunes sont plurifactorielles, la conjonction de plusieurs facteurs conduisant à l'apparition d'auto-anticorps et, dans certains cas, d'une maladie auto-immune.

- *Âge : la fréquence des auto-anticorps (sans manifestation pathologique) augmente avec l'âge. Par exemple la fréquence des anticorps anti-nucléaires (ou du facteur rhumatoïde) passe de moins de 5 % chez les sujets jeunes à plus de 10 % chez les sujets de 80 ans.*

- *Sexe : de nombreuses maladies auto-immunes (et les auto-anticorps sans manifestations pathologiques) sont plus fréquentes chez la femme. Cette différence est d'origine hormonale.*

- *Facteurs génétiques : on trouve parfois des associations d'une maladie auto-immune (identique ou différente) dans une même famille. Surtout, on trouve dans la parenté des malades une plus grande fréquence d'auto-anticorps que dans la population générale. On connaît d'autre part des associations entre certaines maladies auto-immunes et certains haplotypes HLA.*

- *Facteurs environnementaux : leur rôle peut être évident (streptocoque dans le rhumatisme articulaire aigu), ou suspecté (rétrovirus dans certaines maladies auto-immunes).*

Chacun de ces facteurs pourrait agir de deux façons, plus ou moins intriquées, sur le système immunitaire : stimulation de la production d'un type particulier d'auto-anticorps ; déséquilibre de la régulation globale de la réponse immunitaire, favorisant l'apparition et la persistance des auto-anticorps.

Les mécanismes lésionnels sont les mêmes que ceux impliqués par l'élimination des agents pathogènes et dans le déclenchement des réactions d'hypersensibilité.

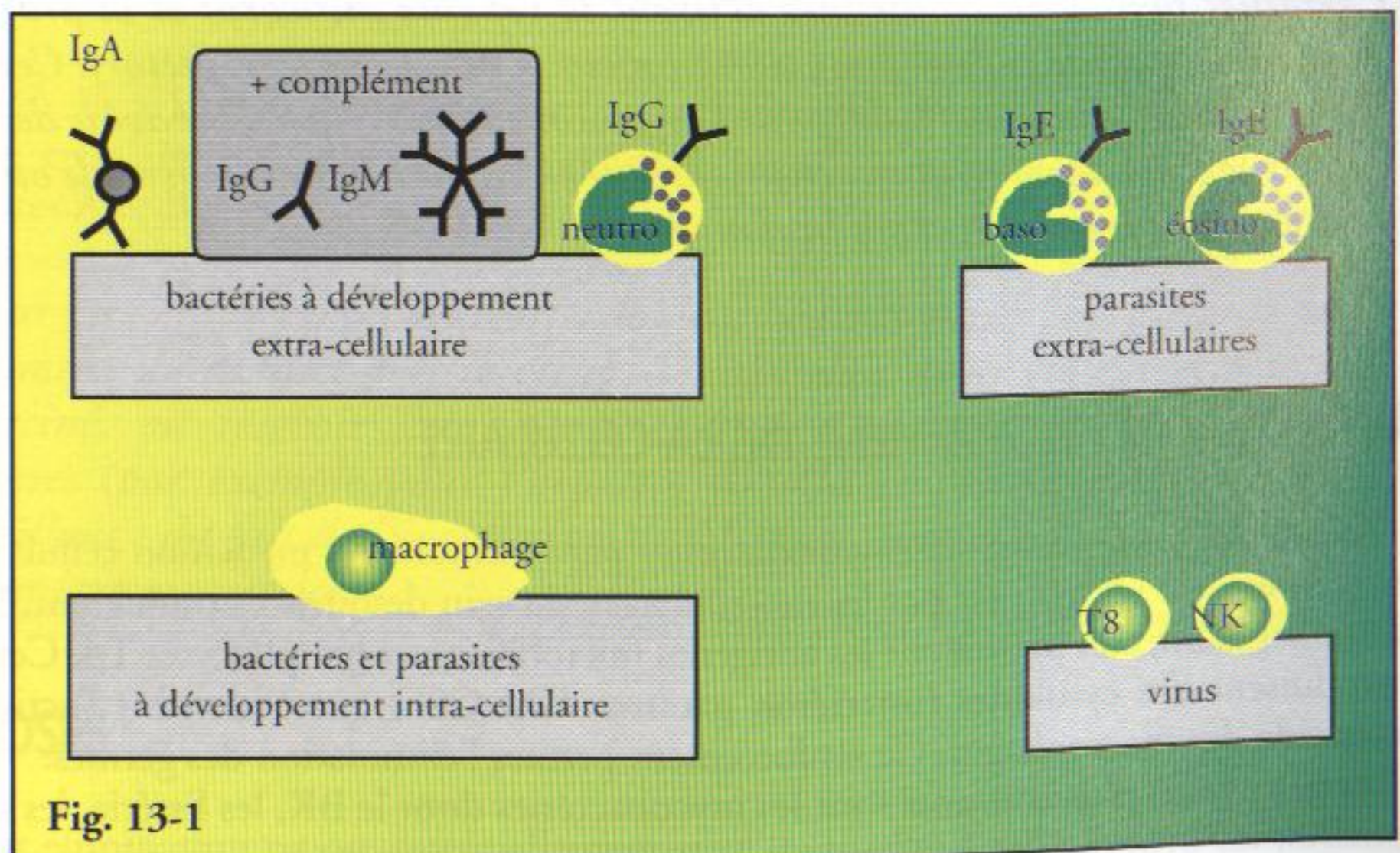
Il faut retenir les grandes lignes suivantes :

- Si la détection des auto-anticorps est aisée, celle d'une immunité à médiation cellulaire est difficile. On invoque ce mécanisme devant un infiltrat mononucléé (lymphocytes + macrophages) de l'organe atteint.
- Les organes lésés ne sont pas toujours ceux qui portent les auto-antigènes : des lésions à distance peuvent se produire, notamment par le biais d'immun-complexes circulants.

13 - À partir d'une infection

Mécanismes de défense contre les principaux germes

L'ensemble du système immunitaire participe à l'élimination des différents agents pathogènes. Néanmoins, certains mécanismes sont au premier plan selon le type d'infection (fig 13-1).



BACTÉRIES À DÉVELOPPEMENT EXTRA-CELLULAIRE

Ces bactéries sont détruites essentiellement par les anticorps et les granulocytes neutrophiles. Du fait de leur pullulation extra-cellulaire, elles sont accessibles aux anticorps qui diffusent à l'ensemble du compartiment extra-cellulaire de l'organisme. La fixation des anticorps active le complément qui permet l'opsonisation et la phagocytose par les granulocytes neutrophiles, cellules phagocytaires les plus rapidement mobilisées.

Cela explique la polynucléose et la présence éventuelle de pus au cours de ces infections.

Les germes les plus courants sont les staphylocoques, les streptocoques, les pneumocoques, les méningocoques, les hémophilus, les proteus...

Le rôle des anticorps dans la défense vis-à-vis des bactéries à développement extra-cellulaire ne se limite pas à la mobilisation des granulocytes neutrophiles :

- Il existe des anticorps IgM dits naturels (en absence d'infection apparente) vis-à-vis de certaines bactéries. Ces anticorps constituent vraisemblablement une première ligne de défense contre les germes fréquemment rencontrés.
- Les IgA sécrétoires jouent un rôle important pour prévenir l'adhérence de certains germes aux muqueuses : gonocoques, virus de la grippe...
- Certaines sous-classes d'IgG sont plus importantes que d'autres pour l'élimination de certains germes.

Indépendamment de leur activité directe sur les germes, les anticorps jouent un rôle dans la neutralisation des éventuelles toxines (tétanos, diphtérie, choléra) en reconnaissant et en bloquant leurs sites actifs.

Certaines toxines microbiennes activent la réponse anticorps et la production de cytokines de défense (notamment le tumor necrosis factor). Ces effets annexes sont bénéfiques pour l'organisme, mais ils peuvent avoir des conséquences pathologiques : choc septique en cas de libération brutale ou cachexie en cas de libération prolongée.

BACTÉRIES À DÉVELOPPEMENT INTRA-CELLULAIRE

Ces bactéries sont essentiellement détruites par l'immunité à médiation cellulaire. Ces germes sont phagocytés par les macrophages, au sein desquels ils prolifèrent. Les macrophages infectés présentent les antigènes microbiens aux lymphocytes T4. Ceux-ci produisent des cytokines (interféron gamma, GM-CSF) qui renforcent l'activité bactéricide des macrophages. Ce renforcement permet l'élimination des germes.

Les germes les plus courants sont les mycobactéries dont le BK, les listéria, les salmonelles, les brucelles, le bacille de la lèpre, ainsi que certains parasites intracellulaires (leishmanies).

L'enveloppe des bactéries à développement intracellulaire possède des propriétés immunostimulantes pour la réponse des lymphocytes T4. Ces infections, lorsqu'elles sont prolongées, entraînent une inflammation persistante et des réactions de fibrose qui peuvent compromettre la fonction de l'organe infecté (tuberculose pulmonaire ou rénale chronique).

VIRUS

L'élimination des virus est fondée essentiellement sur la destruction des cellules infectées. Cette destruction est opérée dans un premier temps par les cellules NK, non spécifiques et préexistantes à l'infection. Elle est ensuite mise en œuvre par les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques, dérivés d'une sous-population T8. La défense antivirale est donc essentiellement cellulaire ; les lymphocytes T4 y sont également impliqués, ne serait-ce qu'à titre de helper pour les T8.

En parallèle, l'extension de l'infection est limitée grâce à l'action des interférons produits par les cellules infectées et qui inhibent la réplication virale dans les cellules encore saines.

Si la limitation de l'infection virale n'est pas suffisamment efficace, l'élimination des cellules infectées par les lymphocytes T cytotoxiques peut aller jusqu'à la destruction de l'organe atteint (hépatite fulminante).

Les anticorps antiviraux peuvent jouer un rôle au début de l'infection (stade de virémie). Ils agissent directement sur les particules virales en empêchant leur pénétration cellulaire. C'est le cas de la poliomyélite, des oreillons, de la rubéole, des hépatites A et B.

Pour être efficaces, les anticorps doivent généralement être présents au moment du contact avec le virus : le sujet doit avoir été correctement vacciné, ou recevoir des immunoglobulines spécifiques dans les 48 heures (par exemple pour l'hépatite B). Un cas particulier pour les oreillons : du fait de l'incubation de 21 jours, une vaccination précoce peut être protectrice.

MYCOSES

Leur élimination repose essentiellement sur l'immunité à médiation cellulaire.

PARASITES

Les mécanismes de défense contre les parasites sont conditionnés par le type d'infection et le stade du cycle de l'agent.

Les mécanismes déjà évoqués pour les bactéries et les virus sont impliqués.

Deux acteurs interviennent plus particulièrement dans de nombreuses infections parasitaires :

- Les anticorps de classe IgE détruisent les parasites en activant deux types cellulaires différents. Les mastocytes et les basophiles qui libèrent les médiateurs toxiques de l'hypersensibilité immédiate et les macrophages activés par les IgE.
- Les éosinophiles sont recrutés au cours des parasitoses par les lymphocytes T, sous l'effet de l'interleukine 5 (IL5). Ils peuvent eux aussi détruire certains parasites, recouverts d'anticorps IgG ou IgE, qu'ils fixent au moyen de leur récepteur pour le Fc des IgG (ou des IgE).

Certaines parasitoses entraînent des granulomes pathogènes. C'est le cas de la schistosomiase hépato-splénique qui évolue vers la fibrose, puis la cirrhose.

D'autres parasites échappent à la réponse immunitaire, grâce à un phénomène de modulation antigénique. Leurs antigènes de surface se modifient au cours du temps, ce qui rend les anticorps déjà formés inefficaces. C'est le cas des trypanosomes.

COMMENT L'ORGANISME CHOISIT LES RÉPONSES ADAPTÉES À L'AGRESSEUR

La nature des cytokines produites par le lymphocyte T4 conditionne le choix de la réponse immunitaire. Après une première vague de production d'IL2 il peut produire deux familles de cytokines (fig 13-2) :

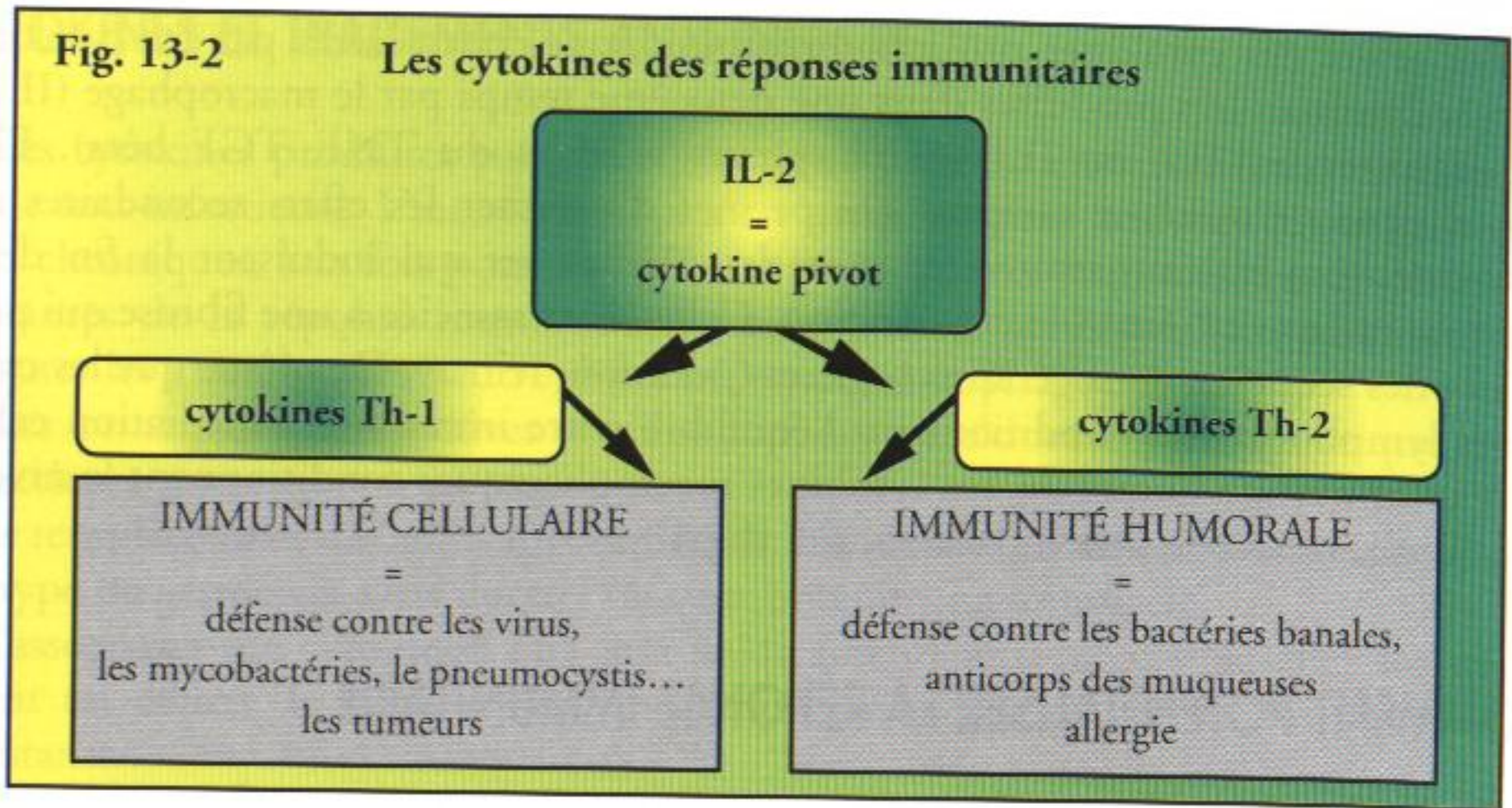
- Les cytokines Th1 (IL2, interféron gamma) déclenchent l'immunité à médiation cellulaire. Leur production est dictée par l'IL12, produite par le macrophage immédiatement après le contact avec l'agresseur.
- Les cytokines Th2 (IL4, IL5, IL10, IL13) déclenchent l'immunité humorale. Leur production est dictée par l'IL4 produite vraisemblablement par le mastocyte lors d'un deuxième contact avec un antigène.

Une fois la réponse orientée dans une direction, celle-ci a tendance à se maintenir à la fois par auto-amplification et par inhibition de l'autre type de réponse (fig 13-3). Ainsi l'interféron gamma stimule la production d'IL12 par le macrophage en même temps qu'il inhibe celle d'IL4 par le lymphocyte T4. Symétriquement l'IL4 auto-amplifie sa propre production en même temps qu'associée à l'IL10, elle inhibe celle de l'interféron gamma.

Ainsi la nature de l'agresseur conditionne le type de cytokine produite.

Fig. 13-2

Les cytokines des réponses immunitaires



Les réponses inflammatoires participent aux défenses de l'organisme et interagissent avec les réponses immunitaires. Une agression extérieure ou une réponse cellulaire T peut déclencher des réactions inflammatoires par l'intermédiaire de la production de cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6, IL8, TNF). Elles sont produites par le monocyte-macrophage mais également par des cellules non spécialisées présentes sur le site de l'agression (fibroblaste, kératocyte cutané, cellule endothéliale). Elles agissent localement pour contenir l'agresseur et potentialiser la réponse des lymphocytes T, et à distance pour induire la synthèse hépatique des protéines de l'inflammation. Elles sont les principales responsables des manifestations générales associées aux infections (fièvre, malaise, choc septique en cas de libération brutale, cachexie en cas de libération prolongée).

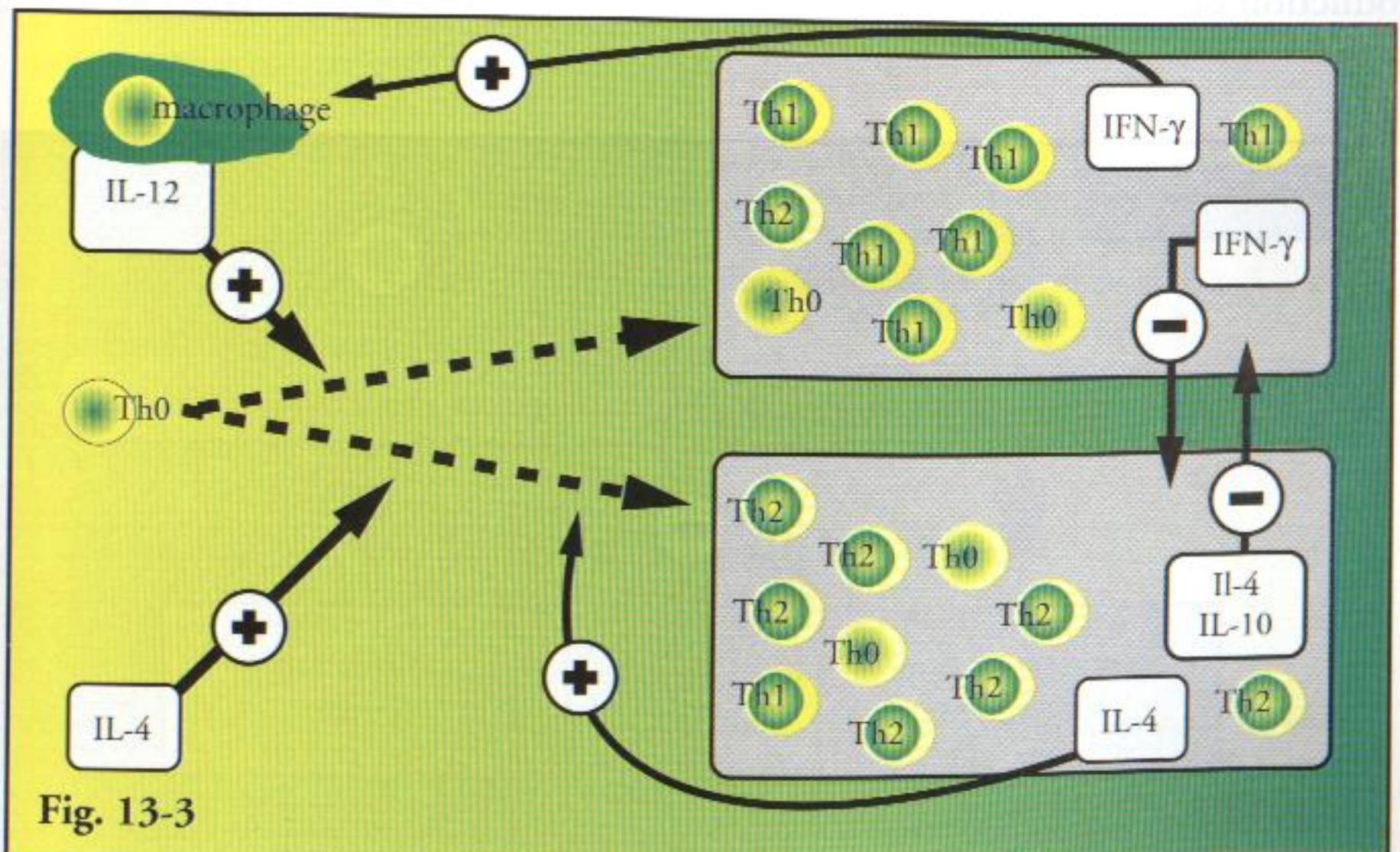


Fig. 13-3

Les effets des cytokines pro-inflammatoires sont contrecarrés par les cytokines anti-inflammatoires produites dans un deuxième temps par le macrophage (IL10, antagoniste de l'IL1 ou IL1RA, récepteurs solubles du TNF, TGF bêta). Elles constituent un système tampon qui permet d'atténuer les effets secondaires des cytokines pro-inflammatoires, et sont des médiateurs qui induisent la fin de la réponse inflammatoire et la cicatrisation. Celle-ci est associée à une fibrose qui peut laisser des séquelles dans certains organes (poumon, rein...). De même que les cytokines lymphocytaires conditionnent l'équilibre entre immunité à médiation cellulaire et immunité humorale, les cytokines macrophagiques conditionnent le niveau et la durée de la réaction inflammatoire (fig 13-4).

COMMENT POTENTIALISER LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

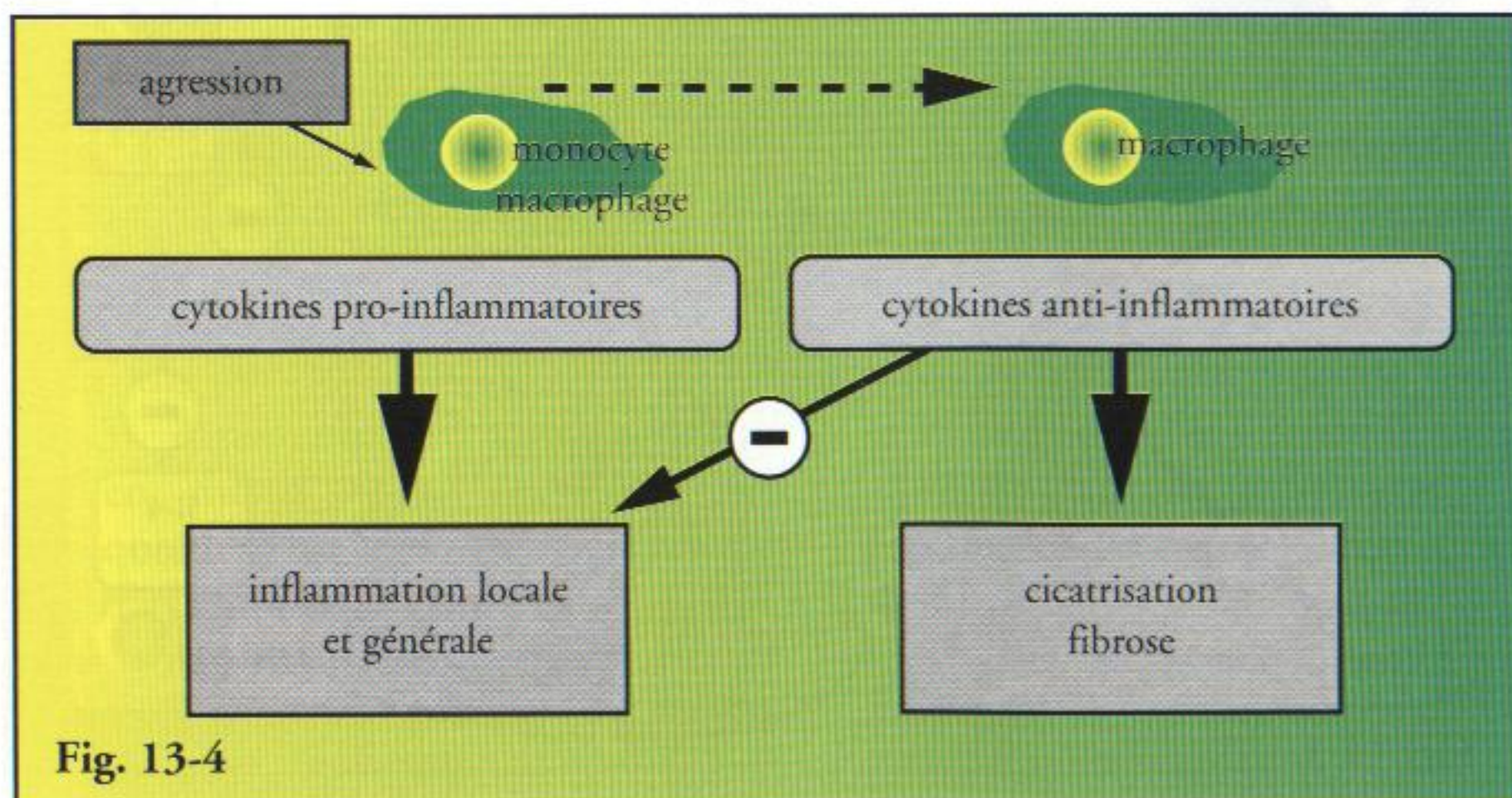
En thérapeutique, il peut être nécessaire d'amplifier les réponses naturelles du système immunitaire.

Dans les préparations vaccinales, l'utilisation d'adjuvants (substances inertes, le plus souvent l'hydroxyde d'alumine) permet d'augmenter l'immunogénicité.

À la différence des adjuvants, les immunostimulants ont pour but d'augmenter la capacité générale du système immunitaire. Ce sont en général des produits d'origine bactérienne. Schématiquement, les recherches dans ce domaine ont fait utiliser des lysats polybactériens, antigéniques (par exemple Lantigen B®, Stimugène®), puis des extraits purifiés (par exemple Biostim®), permettant d'entraîner une immunostimulation non spécifique touchant les trois lignes de défense anti-infectieuse.

Ces produits ont également une excellente tolérance clinique et immunologique.

Les adjuvants aussi bien que les immunostimulants agissent en induisant une production de cytokines.



CYTOKINES ET TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX

Les cytokines produites par génie génétique peuvent être utilisées en thérapeutique anti-infectieuse. L'interféron alpha est utilisé comme anti-viral dans les hépatites chroniques, à la fois pour son effet anti-viral direct et pour ses propriétés stimulantes de la réponse immunitaire. Le G-CSF et le GM-CSF permettent de recruter les granulocytes neutrophiles nécessaires à la phagocytose.

Les principales perspectives d'utilisation des cytokines en thérapeutique anti-infectieuse sont :

- Le remplacement des adjuvants minéraux des vaccins par une cytokine appropriée au type de germe vis-à-vis duquel on veut obtenir une immunité.
- L'association de cytokines Th1 aux médicaments anti-infectieux, chez les sujets ayant un déficit de l'immunité à médiation cellulaire ou infectés par des germes résistants.

1. The first of the three volumes of the
 second edition of the *Handbook of
 the History of the United States*
 is devoted to the period from the
 discovery of the continent to the
 establishment of the first colonies.
 The second volume covers the period
 from the establishment of the colonies
 to the Declaration of Independence.
 The third volume covers the period
 from the Declaration of Independence
 to the present time.

2. The second of the three volumes of the
 second edition of the *Handbook of
 the History of the United States*
 is devoted to the period from the
 establishment of the colonies to the
 Declaration of Independence.
 The first volume covers the period
 from the discovery of the continent to
 the establishment of the first colonies.
 The third volume covers the period
 from the Declaration of Independence
 to the present time.

14 - À partir d'un déficit immunitaire

Les déficits des systèmes de défense

Les déficits immunitaires constituent ainsi un groupe d'affections hétérogènes, à l'image de la complexité des composants du système immunitaire. Ils peuvent être primitifs, et en général présents dès la naissance, ou secondaires à une maladie connue. Ils peuvent porter sur tel ou tel des éléments du système immunitaire : lymphocytes, cellules phagocytaires, complément. Dans le cas des déficits portant sur les lymphocytes, on peut observer des atteintes globales, ou des atteintes portant exclusivement sur les fonctions T ou B.

Chez un malade infecté par le VIH, la survenue d'une pneumocystose atteste l'apparition d'un déficit lymphocytaire T majeur. En revanche, la sinusite chronique et les bronchites à répétition au cours d'une hypogammaglobulinémie acquise sont le reflet d'un déficit lymphocytaire B.

LES DÉFICITS LYMPHOCYTAIRES PRIMITIFS

ANOMALIES DE L'IMMUNITÉ HUMORALE

• Hypogammaglobulinémies à expression variable

Il s'agit d'un groupe hétérogène d'affections acquises, dont l'âge de survenue est variable et dont l'étiologie est inconnue. Elles surviennent indifféremment dans les deux sexes. Ces patients possèdent un nombre normal de lymphocytes B circulants, mais ont un déficit de la production des immunoglobulines : taux d'IgG $< 2,5$ g/l, d'IgA et d'IgM $< 0,50$ g/l. Leur immunité cellulaire est en général normale, mais peut être déficiente.

*Les manifestations cliniques sont des infections à pyogènes entraînant des otites, des pneumopathies, des pyodermites, des méningites. Le risque principal à long terme est la survenue d'une bronchite chronique avec ectasies. Une diarrhée, éventuellement à *Lamblia* est fréquente. On peut voir des associations à une anémie de Biermer, un syndrome de Raynaud, un rhumatisme inflammatoire. Ces patients ont une fréquence de tumeurs lymphoréticulaires et de carcinomes plus élevée que la normale. Le traitement repose sur l'antibiothérapie et les gammaglobulines polyvalentes préventives ; le cas échéant des gammaglobulines spécifiques peuvent être indiquées.*

• Agammaglobulinémie liée au sexe

Cette affection (encore appelée maladie de Bruton), moins fréquente que les hypogammaglobulinémies à expression variable, réalise un déficit total et isolé de la lignée B. Il n'y a pas de lymphocytes B dans la moelle osseuse, dans les organes lymphoïdes périphériques ni dans le sang. La maturation de la lignée B est bloquée au stade des cellules pré-B qui sont présentes dans la moelle osseuse. On ne trouve pas d'immunoglobulines dans le sérum, à part des quantités très faibles d'IgG ($< 0,50$ g/l). La vaccination n'entraîne pas la production d'anticorps. Il s'agit d'une affection héréditaire, à transmission récessive liée au sexe.

Les premiers signes se manifestent vers l'âge de 6 mois, après la disparition des IgG d'origine maternelle, par des infections du même type que celles décrites dans l'hypogammaglobulinémie à expression variable. Le traitement repose sur le même principe.

Ces enfants ont une fréquence supérieure à la normale de leucémies aiguës lymphoblastiques.

• Hypogammaglobulinémie transitoire

Il s'agit d'un retard à la production des immunoglobulines qui se caractérise par des infections survenant lors de la disparition des immunoglobulines maternelles. La guérison est totale lorsque la production des Ig se met en route, vers l'âge de 3 à 4 ans. Cette affection semble due à un retard de maturation des cellules T-helper.

• Déficits dissociés

Le plus fréquent est le déficit sélectif en IgA. Il peut entraîner des infections ORL et bronchiques. Il peut être totalement latent et méconnu.

Il peut se manifester par un choc anaphylactique lors d'une deuxième transfusion, dû à des anticorps anti-IgA. Un choc transfusionnel non expliqué par une incompatibilité ou une infection doit faire pratiquer un dosage d'IgA.

Il existe également des déficits sélectifs en IgM, des déficits en sous-classe d'IgG, des déficits en IgG et en IgA avec hyper IgM. Ce dernier syndrome a été récemment expliqué par des anomalies génétiques d'une molécule présente sur les lymphocytes T et nécessaire au déclenchement de la commutation de classe par les lymphocytes B : le ligand de CD40.

DÉFICITS COMBINÉS SÉVÈRES

Il s'agit d'affections rares, d'origine génétique, plus fréquentes chez le garçon. La transmission peut être récessive. Ici encore il s'agit d'un groupe hétérogène.

On peut distinguer :

- Des formes avec alymphocytose, où le déficit porte à la fois sur les lymphocytes T et B.
- Des formes avec absence ou anomalie fonctionnelle des lymphocytes T, mais présence de lymphocytes B normaux : l'agammaglobulinémie est alors la conséquence du déficit des cellules T-helper. Certaines de ces formes sont dues à des anomalies du complexe CD3.
- Des formes avec déficit du métabolisme des purines (adénosine-désaminase, ou purine-nucléoside-phosphorylase). Ces déficits enzymatiques interfèrent avec la maturation des lymphocytes T.

Ces affections se révèlent très tôt dans la vie par des infections sévères, bactériennes, virales ou mycosiques. Elles peuvent également se révéler par une infection extensive (en général mortelle) après vaccination par le BCG (c'est une des raisons qui ont conduit à ne plus recommander la vaccination par le BCG dans les premiers jours de la vie), ou par une

réaction greffon-contre-hôte après transfusion sanguine (due aux lymphocytes présents dans le sang transfusé). L'évolution spontanée est invariablement mortelle en un à deux ans. Lorsque cette affection est suspectée, il faut s'abstenir de toute vaccination ou transfusion et adresser l'enfant dans un centre spécialisé.

Lorsqu'un enfant a présenté cette affection, ou est décédé d'infection précoce pouvant la faire suspecter, il faut en cas de nouvelle grossesse, recourir au diagnostic anténatal et le cas échéant réaliser un accouchement aseptique. Le nouveau-né sera éventuellement placé dans une enceinte stérile en attente de greffe.

Le traitement consiste alors en une greffe de moelle HLA-D identique, de préférence à partir d'un donneur totalement HLA-identique de la fratrie. Les cellules souches présentes dans la moelle vont coloniser le thymus et les organes lymphoïdes périphériques. Le risque est la réaction greffon contre hôte. Le pronostic est d'autant meilleur que l'enfant n'est pas infecté, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce, de la mise en enceinte stérile avec élimination de la flore intestinale, jusqu'à l'obtention d'une reconstitution au moins partielle de la capacité immunitaire.

C'est dans le déficit en adénosine-désaminase qu'ont été réalisées les premières thérapies géniques efficaces chez l'être humain (réinjection au patient de ses propres lymphocytes dans lequel le gène normal a été incorporé).

DÉFAUT DE LA SYNTHÈSE DES MOLÉCULES HLA

Les lymphocytes sont présents mais ne possèdent pas d'antigènes de classe I, ou de classe I et II. Le pronostic est sévère, avec un défaut profond de l'immunité à médiation cellulaire et des taux d'IgG à peu près normaux. Il s'agit d'une maladie récessive.

DÉFICIT THYMIQUE

Le syndrome de di George associe une aplasie du thymus et des parathyroïdes. Il est dû à une embryopathie (donc congénital et non héréditaire). Il n'y a pas de lymphocytes T, mais les lymphocytes B (et les follicules lymphoïdes des ganglions) sont présents. Les taux d'immunoglobulines sont peu abaissés, mais la réponse anticorps secondaire (très thymo-dépendante) est absente.

*L'affection est souvent révélée très précocement par les signes d'hypoparathyroïdie. Il faut alors bien entendu s'abstenir de tout vaccin vivant. Ces enfants présentent des infections à virus, à Candida et à germes opportunistes (*Pneumocystis carinii*). Le traitement est la greffe de thymus fœtal. La gravité de l'affection est cependant variable (il existe des formes partielles, fréquentes), parfois conditionnée par les malformations cardiaques qui sont souvent associées.*

ANOMALIES PARTIELLES DES LIGNÉES T ET B

- Syndrome de Wiskott-Aldrich

C'est une affection génétique, récessive liée au sexe, associant une thrombopénie, un eczéma chronique et des infections récidivantes. Il existe une diminution de l'hypersensibilité retardée et une anomalie de la réponse anticorps aux antigènes bactériens polysaccharidiques. Ces patients ont une fréquence anormalement élevée de maladies malignes lymphoréticulaires.

- Ataxie téléangiectasie

C'est un syndrome à transmission autosomale récessive associant une ataxie, des téléangiectasies, un abaissement du taux des IgA et IgG et un déficit de l'immunité cellulaire. Ces patients ont une fréquence élevée de tumeurs lymphoréticulaires, de sarcomes, de carcinomes.

- Candidose cutanéomuqueuse chronique

Ces patients ont un déficit sélectif pour la réponse cellulaire aux antigènes des *Candida* (ils présentent des anticorps anti-candida dans leur sérum).

DÉFICIT DES CELLULES PHAGOCYTAIRES

- Déficit quantitatif des granulocytes

C'est une situation fréquente, responsable d'infections à germes pyogènes, en général secondaire à une chimiothérapie. Sa durée peut être réduite par l'injection de facteurs de croissance (G-CSF ou GM-CSF) avec une diminution de la fréquence des épisodes septiques.

- La granulomatose septique chronique

C'est une affection héréditaire à transmission récessive liée au sexe. Les granulocytes sont capables de phagocyter les bactéries, mais leur bactéricidie est diminuée du fait du déficit d'une enzyme impliquée dans la libération des radicaux oxygène.

Ce déficit provoque des infections bactériennes, entraînant des granulomes (dus à la prolifération des germes dans les phagocytes), une hépa-

tosplénomégalie, une polyadénopathie, une polynucléose et une hypergammaglobulinémie (dus à la stimulation permanente du système immunitaire). Le traitement repose sur les antibiotiques et sur l'interféron gamma dont c'est actuellement la seule indication reconnue par une A.M.M..

- La maladie de Chediak-Higashi

Elle associe une anomalie de fonction des neutrophiles et des lymphocytes NK.

- Troubles du chimiotactisme des granulocytes

Ils peuvent être associés à un eczéma, une ichtyose et une élévation des IgE (syndrome de Buckley). Il s'agit d'une association rare qui peut être améliorée par l'interféron gamma.

- Défaut d'expression des molécules d'adhésion

Il s'agit d'une anomalie d'une molécule (CD18) qui est une chaîne commune à trois molécules dimériques, parmi lesquelles LFA1, qui joue un rôle dans la phagocytose des germes par les granulocytes et les interactions entre cellules immuno-compétentes. Son absence entraîne un défaut de la phagocytose, des activités T cytotoxiques et NK, de la production d'interféron et d'anticorps. Ces sujets ont des infections répétées, avec hépatosplénomégalie et hyperleucocytose.

DÉFICITS DU COMPLÉMENT

- Les déficits en facteurs précoces (C1r, C4, C2)

Ils sont associés à des maladies auto-immunes à immunocomplexes, en particulier le lupus ; la production diminuée de C3b entraîne une capacité diminuée à éliminer les immunocomplexes. Le déficit sévère en C2, relativement fréquent, est associé à un haplotype HLA particulier.

- Le déficit en C3

Il peut être d'origine génétique, ou dû à une consommation excessive. Les sujets affectés présentent une grande fréquence d'infections sévères à pneumocoques et à méningocoques.

- les déficits en composants tardifs (C5, C6, C7, C8)

Ils sont associés à des infections à méningocoques et à gonocoques, récidivantes et disséminées.

DÉFICIT IMMUNITAIRE DES SPLÉNECTOMISÉS

Les sujets splénectomisés, ou ayant une rate non fonctionnelle, ont une sensibilité particulière aux infections pneumococciques, pouvant être responsables de purpura fulminans, car le filtre splénique est le plus important dans la phagocytose en réponse primaire.

La rate est le principal siège de la synthèse des anticorps précoces, de classe IgM, qui sont essentiels pour prévenir la dissémination du pneumocoque. Signalons également que parmi les IgG, les anticorps de sous-classe IgG2 portent l'essentiel de l'activité contre les antigènes polysaccharidiques : les jeunes enfants semblent produire moins bien les IgG2, ce qui expliquerait leur plus grande sensibilité aux infections pneumococciques après splénectomie.

En pratique, il faut :

- Savoir (et prévenir les patients) qu'une infection pneumococcique peut, chez le splénectomisé, être mortelle en quelques heures. Il faut donc administrer des antibiotiques au moindre doute, et très rapidement. On pourra même être amené à administrer une prévention par pénicilline au long cours. Cette attitude est systématique chez l'enfant.*
- Vacciner contre le pneumocoque, systématiquement et de façon régulière, les sujets splénectomisés. Chez les sujets devant subir une splénectomie programmée, il faut faire la première injection de vaccin avant l'acte chirurgical (car la réponse est plus faible après splénectomie).*
- Savoir que le vaccin anti-pneumococcique ne donne pas une protection absolue.*

DÉFICITS LYMPHOCYTAIRES SECONDAIRES

DÉFICITS DE L'IMMUNITÉ HUMORALE

- Proliférations monoclonales de la lignée B

Ces affections s'accompagnent d'une hypogammaglobulinémie portant sur les immunoglobulines normales.

- Syndrome néphrotique

Il existe une hypogammaglobulinémie, secondaire à un catabolisme excessif et non pas à une perte urinaire (la protéinurie étant constituée essentiellement d'albumine).

- Entéropathies exsudatives

Les pertes en immunoglobulines peuvent entraîner des hypogammaglobulinémies, en général modérées.

- Mononucléose infectieuse

On peut observer, après une mononucléose infectieuse, des agammaglobulinémies, que l'on attribue à l'élimination, par les lymphocytes T, des lymphocytes B infectés par le virus d'Epstein Barr.

DÉFICITS DE L'IMMUNITÉ CELLULAIRE

Ils sont beaucoup plus fréquents. Ils se traduisent par une négativation des réactions cutanées d'hypersensibilité et une plus grande sensibilité aux infections virales et opportunistes.

Toute une série d'affections comporte un déficit immunitaire d'importance variable :

- Sarcoïdose,
- Lèpre lépromateuse, leishmaniose viscérale,
- Syphilis secondaire,
- Certaines infections virales,
- Cancers avancés,
- Malnutrition,
- Brûlures sévères,
- Certaines affections auto-immunes,
- Période post-opératoire immédiate,
- Vieillesse.

Le SIDA est le prototype des déficits de l'immunité cellulaire directement secondaire à une diminution du nombre de lymphocytes T-CD4. (Cette affection sera traitée dans le chapitre suivant).

Il est des cas de déficits en T-CD4 dans lesquels on ne retrouve pas d'infection par le VIH ou un autre virus lymphotrope. Ces déficits sont le plus souvent secondaires à une chimiothérapie pour lymphoprolifération (maladie de Hodgkin, lymphomes, leucémie lymphoïde chronique) ou à un traitement immunosuppresseur. Un petit nombre d'entre eux est de cause inconnue. Ces lymphopénies T-CD4 exposent au même risque d'infection opportuniste que le SIDA.

Ces observations soulignent l'intérêt d'une surveillance du compte T4 des sujets sous immunosuppresseurs ou recevant certaines chimiothérapies.

15 - À partir d'une séropositivité pour le VIH

Immunologie du SIDA

La maladie due au VIH est le reflet de l'équilibre entre le système immunitaire et ce rétrovirus qui infecte et détruit les lymphocytes T4.

- *D'abord une phase pendant laquelle la réponse anti-VIH parvient à limiter la multiplication virale, sans pour autant empêcher l'élimination progressive des lymphocytes T4. Cette phase est en général cliniquement latente.*
- *Au-dessous d'un seuil critique de lymphopénie T4, il y a un déficit immunitaire prédominant sur l'immunité à médiation cellulaire. Cliniquement, cette phase se caractérise essentiellement (mais pas seulement) par les infections opportunistes qui définissent classiquement le SIDA.*
- *L'infection par le VIH entraîne d'autres conséquences que le déficit T4 :*
 - . *une hyperactivité paradoxale des autres acteurs des réponses immunitaires,*
 - . *la possibilité de tumeurs,*
 - . *la possibilité d'atteinte directe du système nerveux par le VIH,*
 - . *des manifestations générales.*

VIH ET LYMPHOCYTES T4

DONNÉES VIROLOGIQUES

- Le VIH est un rétrovirus : les cellules infectées ont intégré définitivement le provirus dans leur ADN.
- Le VIH possède une capacité exceptionnelle à la mutation : il modifie son enveloppe, ce qui lui permet d'échapper au système immunitaire ; il modifie sa transcriptase inverse, ce qui lui permet d'acquérir une résistance aux médicaments inhibiteurs de celle-ci (AZT, ddI).

LES PROTÉINES DU VIH

- Les protéines d'enveloppe, gp-120 et gp-41 (produites par clivage à partir de gp-160, grâce à la protéase virale), responsables de la pénétration du virus dans les cellules cibles.
- La protéine de structure p-24, dont le taux sérique est un reflet indirect de la réplication virale.

La réponse immunitaire anti-VIH est dirigée contre les protéines virales. Celles-ci servent à caractériser les anticorps anti-VIH pour le diagnostic de la séropositivité.

- En test ELISA = détection globale des anticorps vis-à-vis de l'ensemble des protéines.
- En test Western Blot = détection sélective des anticorps vis-à-vis des différentes protéines, pour confirmation du diagnostic, sur l'existence d'anticorps anti-protéines d'enveloppe et anti-gag ou anti-pol.

LES LYMPHOCYTES T4

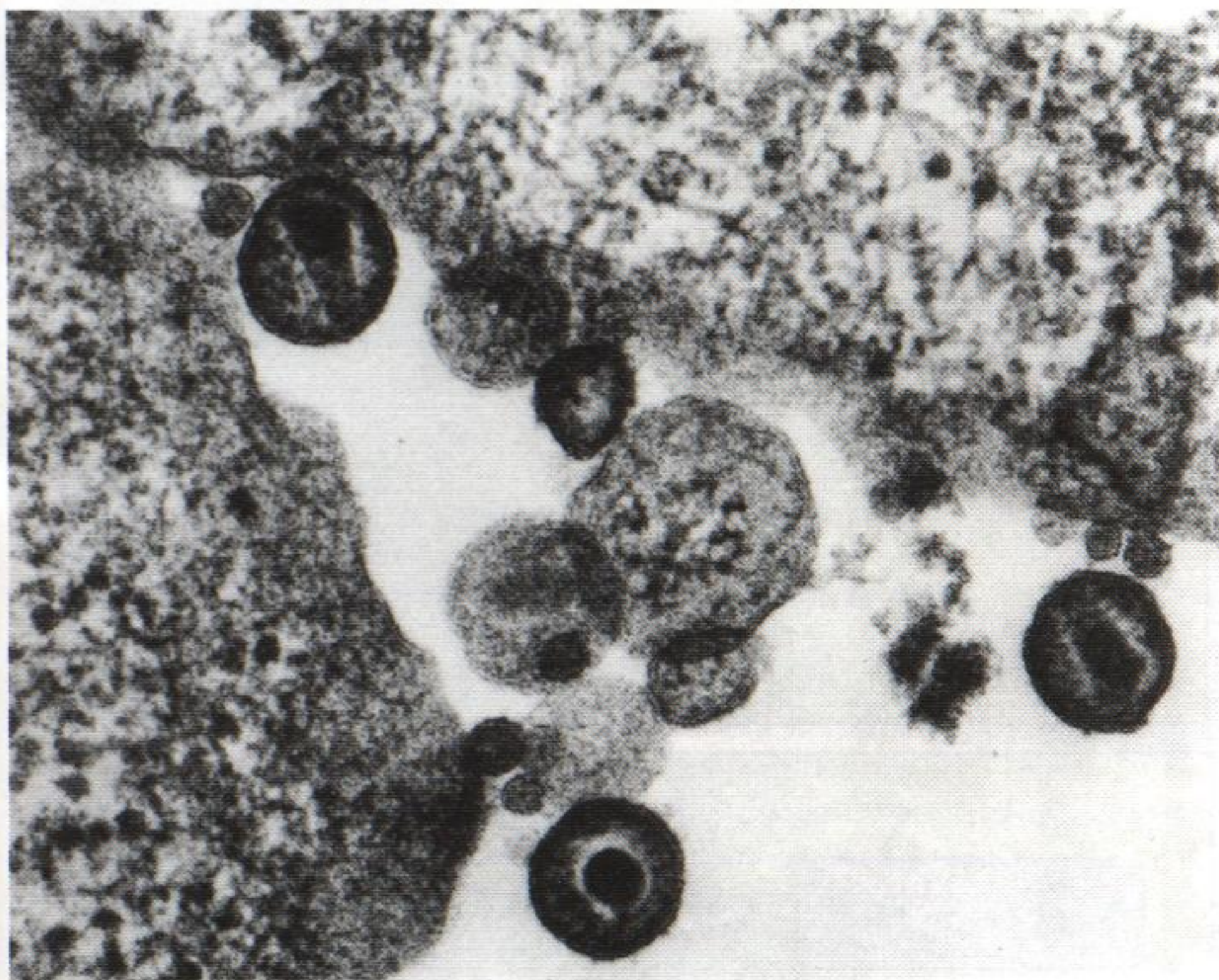
Ils reconnaissent les antigènes protéiques provenant de l'extérieur de l'organisme. Ceux-ci sont absorbés par les cellules présentatrices d'antigène (cellules dendritiques des organes lymphoïdes, cellules de Langerhans de la peau, macrophages, lymphocytes B), dégradés en peptides antigéniques et exprimés en surface en conjonction avec les molécules HLA de classe II. L'ensemble HLA/peptide est reconnu par le TCR, et la molécule CD4 sert de co-récepteur pour la molécule HLA de classe II. La fonction des lymphocytes T4 activés est de produire des interleukines, médiateurs à courte distance des interactions cellulaires. C'est par l'intermédiaire des interleukines que les lymphocytes T4 stimulent et contrôlent les autres acteurs des réponses immunitaires :

- Les macrophages, activés par l'interféron gamma et le GM-CSF (réponse de type hypersensibilité retardée).
- Les lymphocytes T8, activés par l'IL2 et l'interféron gamma (cytotoxicité cellulaire par cellules T lytiques, CTL).

- Les lymphocytes B, activés par l'IL2 et l'interféron gamma, mais aussi par l'IL4 et l'IL10 (réponse anticorps).

Le pool des lymphocytes T4 est indirectement reflété par le compte de lymphocytes T4 dans le sang. Il y a normalement 1 500 à 4 000 lymphocytes/mm³ dont 70 % de T (CD3 +) parmi lesquels il y a 60 % de T4 (CD4 +) et 40 % de T8 (CD8 +) ; ainsi le taux de T4 est normalement supérieur à 500/mm³.

La mesure des T4 est réalisée en immunofluorescence directe à l'aide d'anticorps monoclonaux anti-CD4, avec lecture par cytométrie de flux. L'appareil rend le pourcentage de lymphocytes CD4 +. On mesure également le pourcentage de lymphocytes CD8 + (lymphocytes T8) et éventuellement CD3 + (lymphocytes T totaux) selon le même principe. Une numération formule sanguine faite en parallèle permet de connaître le nombre de lymphocytes totaux et de calculer le nombre de T4/mm³. Le taux de T4 peut varier d'une mesure à l'autre, en raison de la variabilité du nombre de lymphocytes circulants chez le sujet normal.



VIH bourgeonnant à partir de lymphocytes infectés.

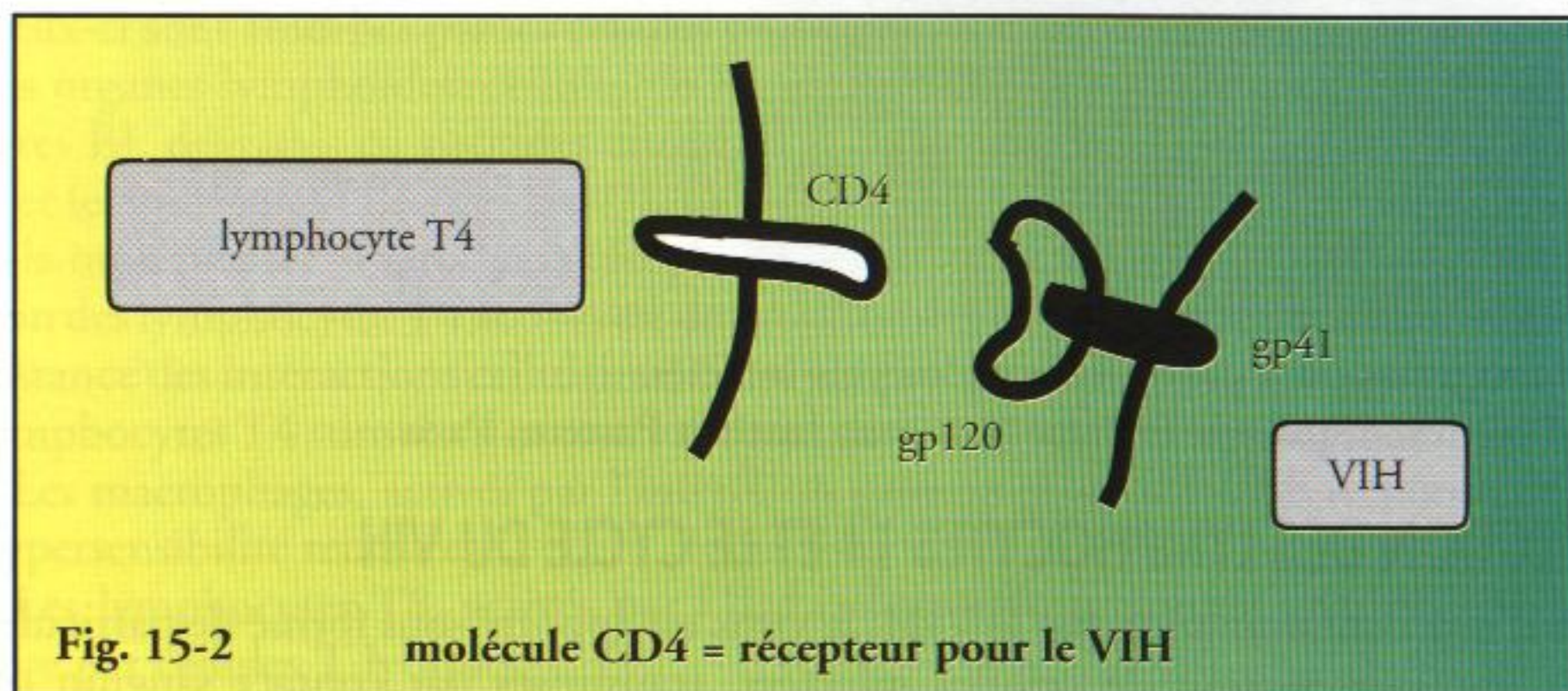
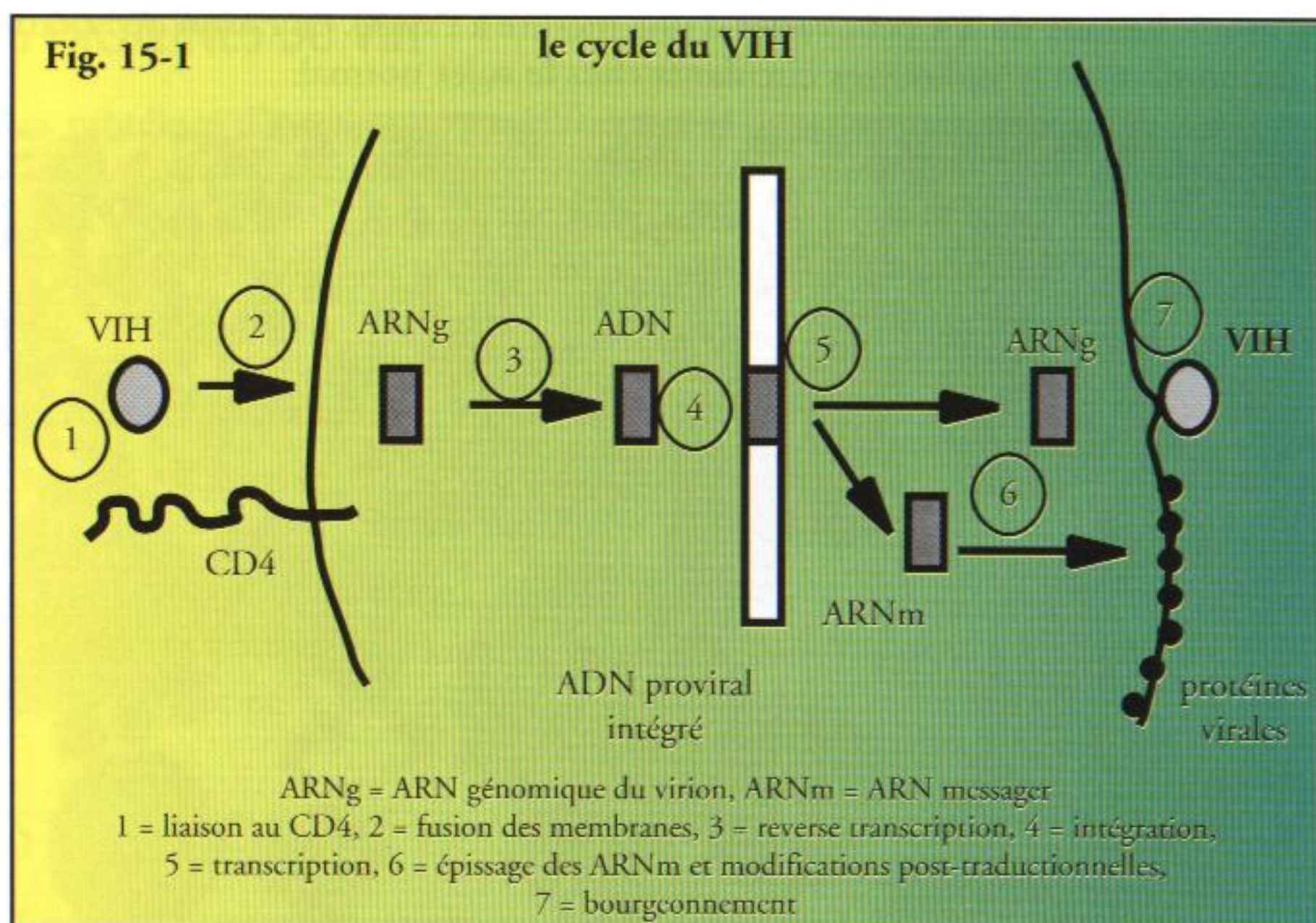
Cliché communiqué par F. Barre-Sinoussi, Institut Pasteur, Paris.

L'INFECTION DES LYMPHOCYTES T4 ET LE CYCLE DU VIH

- Lors d'une contamination par le VIH, le virus est apporté sous forme de particules virales libres, et surtout de cellules infectées, transmises par contact sanguin ou

sexuel. Ce rôle des cellules infectées (T4 et macrophages) explique l'importance des maladies sexuellement transmissibles dans la contamination par le VIH (les sécrétions sexuelles sont enrichies en leucocytes du fait de la réaction inflammatoire entraînée par la maladie sexuellement transmissible).

- La pénétration cellulaire s'effectue en deux étapes. D'abord fixation de la gp-120 sur une molécule CD4 (fig 15-1), puis fusion de la membrane du VIH à la membrane cellulaire, faisant intervenir la gp-41 (fig 15-2). L'ARN viral peut ainsi pénétrer dans la cellule.
- L'ARN viral est copié en ADN proviral par une enzyme apportée par le virus, la transcriptase inverse.
- Puis il y a intégration de l'ADN proviral dans le génome de la cellule.



- C'est à partir de cet ADN proviral que sont produits les nouveaux virus. La première étape de cette production est la transcription de cet ADN proviral sous forme d'ARN. Cette transcription est stimulée par le virus lui-même (rôle de la protéine virale tat), mais aussi par des facteurs cellulaires. Ainsi le virus peut rester latent ou être produit selon l'état d'activation de la cellule. Cet ARN viral servira à la fois à coder pour des protéines virales et pour constituer l'ARN génomique constitutif des nouveaux virus.
- De nouvelles particules virales sont construites à partir des protéines et de l'ARN génomique. Leur construction nécessite l'intervention d'une protéase spécifique du VIH ; ainsi produites, elles bourgeonnent à la surface des cellules avant d'être libérées (voir photographie). Des protéines virales libres sont produites en excès et retrouvées à la surface des cellules ou dans le sang (protéine p-24).
- L'infection de nouveaux lymphocytes T4 peut se faire par diffusion à distance du virus, mais aussi par atteinte de cellules contiguës, dès le bourgeonnement du virus à la membrane de la cellule infectée, ce qui diminue les chances d'interception du VIH par le système immunitaire.

LATENCE OU EXPRESSION DU VIH

Les cellules infectées ne produisent pas nécessairement de nouveaux virus. C'est ainsi que les lymphocytes T4 peuvent ne pas exprimer le VIH dont le génome reste alors silencieux : les antigènes VIH ne sont pas présentés au système immunitaire et ces lymphocytes infectés ne sont pas reconnus comme tels. Ils constituent des sanctuaires pour le VIH, des réservoirs de virus.

Quant à la production de VIH, elle est conditionnée par des facteurs qui tiennent à la fois au virus (« virulence » variable selon les souches et encore mal expliquée) et aux effets du système immunitaire. Celui-ci peut intervenir de deux façons :

- L'interféron alpha est inhibiteur de la production de VIH. Sa production est déclenchée par toute infection virale, et il inhibe le bourgeonnement des virus à la membrane de la cellule infectée.
- La réponse des lymphocytes T4 infectés stimule la transcription du VIH et augmente la production de celui-ci. Lorsque ces lymphocytes sont engagés dans une réponse immunitaire, ou stimulés par une interleukine, par exemple à l'occasion d'une infection opportuniste, le gène du VIH est activé. Ainsi, la réponse immunitaire peut-elle paradoxalement stimuler la production de VIH.

Lors de la primo-infection par VIH, les cellules contaminantes sont allogéniques par rapport au sujet infecté. Elles sont donc stimulées, par une réaction de type greffon-contre-hôte, ce qui active le génome viral et les rend plus infectantes.

La période asymptomatique, malgré la latence clinique, est le théâtre d'un équilibre entre la réplication virale avec destruction des lymphocytes T4 et le renouvellement physiologique de ceux-ci : on estime qu'environ 10^9 particules virales sont produites chaque jour et que 10^9 lymphocytes T4 sont détruits et renouvelés dans le même temps.

LA RÉPONSE IMMUNITAIRE ANTI-VIH

Comme toute réponse anti-virale, la réponse immunitaire anti-VIH repose essentiellement sur les anticorps et sur les lymphocytes T8 cytotoxiques.

- Les anticorps sont dirigés contre les protéines virales. Ils apparaissent 3 à 8 semaines après l'infection, ce qui permet d'affirmer que l'organisme a été en contact avec le VIH.

Au cours des maladies virales, les seuls anticorps réellement protecteurs sont les anticorps neutralisants. Ce pouvoir neutralisant est dû au fait que l'anticorps reconnaît la partie de l'enveloppe virale qui se fixe sur la cellule cible. L'anticorps empêche cette interaction du virus sur les cellules cibles et prévient sa pénétration dans celles-ci. Cette propriété est utilisée pour la réalisation et l'utilisation des vaccins, en permettant l'obtention d'un taux d'anticorps protecteur constituant une barrière à la pénétration du virus.

Au cours de la maladie VIH, certains des anticorps dirigés contre les protéines d'enveloppe (notamment les anticorps dirigés contre la région V3 de la gp-120) sont neutralisants *in vitro*, sans pour autant empêcher la progression de la maladie. Jusqu'à présent, l'immunisation de volontaires sains avec des protéines recombinantes du VIH n'a pas permis d'obtenir des taux élevés et stables d'anticorps anti-enveloppe neutralisants. Cette mauvaise immunogénicité constitue l'un des obstacles à la mise au point d'un vaccin contre le VIH.

Les anticorps IgG anti-enveloppe pourraient paradoxalement favoriser l'infection des macrophages (voir ci-dessous) en réalisant un pontage entre le virus et les récepteurs pour le Fc des IgG présent sur les macrophages (phénomène de facilitation).

- La réponse cytotoxique T8 est le moyen primordial de lutte contre les virus. Elle est dirigée contre les peptides antigéniques produits à partir des protéines virales au sein des cellules infectées. Ces peptides sont transportés à la surface des cellules infectées en association avec les molécules HLA de classe I. L'ensemble peptide antigénique/HLA est reconnu par les cellules T lytiques qui détruisent les cellules infectées, notamment les lymphocytes T4.

- Pourquoi le VIH n'est-il pas éliminé au début de l'infection ?
 - . le virus intégré et non exprimé est inaccessible à la réponse immunitaire,
 - . la transmission de cellule à cellule échappe aux anticorps neutralisants,
 - . les anticorps anti-gp120 sont peu neutralisants,
 - . il existe un déficit fonctionnel précoce des lymphocytes T4, peut-être secondaire à la réponse immunitaire prolongée entraînée par l'infection.

DESTRUCTION DES LYMPHOCYTES T4

Elle est due à trois principaux mécanismes :

- L'élimination des cellules infectées par les CTL, qui est à la fois nocive et incomplètement efficace ; nocive parce que les cellules ainsi détruites sont les principaux

acteurs de la réponse immunitaire ; incomplètement efficace parce que les cellules sièges d'une infection latente échappent à cette destruction, et constituent des réservoirs de virus.

- Certains lymphocytes T4 non infectés sont également détruits par des mécanismes indirects (fixation passive de protéines virales et ciblage inapproprié d'une réponse anti-VIH ; destruction par formation de syncytia au voisinage des cellules infectées ; apoptose, ou suicide cellulaire).
- La diminution de la lymphopoïèse, peut-être par atteinte des précurseurs hématopoïétiques et/ou thymiques.

Le taux des T4 circulants n'est pas strictement représentatif du pool total des lymphocytes T4. Néanmoins, il est le principal facteur prédictif de l'apparition du SIDA et de la survie. À partir de la contamination, on observe une diminution annuelle de 60 à 80 T4 par mm³. Il faut donc une dizaine d'années pour passer de 1000 à 400 T4, ce qui correspond à la médiane d'apparition du SIDA.

Globalement, le VIH dispose de trois atouts :

- . Il élimine son principal adversaire (les lymphocytes T4).
 - . Il modifie son enveloppe et échappe aux vagues successives d'anticorps que produit l'organisme en réponse aux virus mutants.
 - . La réponse immunitaire stimule la production du VIH.
- La réponse anti-VIH est à la fois utile et nuisible.

LE DÉFICIT IMMUNITAIRE

Les conséquences de la destruction des lymphocytes T4 sont :

- La diminution de résistance aux infections par les germes à développement intracellulaire (impossibilité d'activer la fonction bactéricide des macrophages).
- La diminution de résistance aux infections à virus (absence d'effet helper pour la production de CTL vis-à-vis des cellules infectées).
- La diminution, puis la négativation des réactions d'hypersensibilité retardée.
- La diminution, moins importante, de la capacité à produire des anticorps lors d'une infection (absence d'effet helper pour la réponse anticorps).
- La diminution de l'immunité anti-tumorale (essentiellement à médiation cellulaire).

Lorsqu'on analyse les phénomènes en cause, on constate :

- Une diminution du nombre de lymphocytes T4 présents dans le sang circulant.
- Un effondrement de la production des interleukines (en particulier IL2 et interféron gamma).
- Une diminution de l'activité NK.

LE MÉCANISME DES INFECTIONS

Les infections opportunistes sont essentiellement dues à des germes normalement contrecarrés par l'immunité à médiation cellulaire : parasites intra-cellulaires, virus, champignons.

Au cours du SIDA on peut distinguer trois types d'infections :

- Les infections par des germes non ou peu pathogènes chez les sujets non immunodéprimés, tels *Candida*, *Pneumocystis* et mycobactéries atypiques.
- Les infections dues à des réactivations de germes acquis lors d'une infection ayant précédé la contamination par le VIH, et demeurant latents chez les sujets immunodéprimés, comme le CMV, le toxoplasme, le tréponème, les virus de l'hépatite B et du zona.
- Les infections pouvant survenir chez un sujet non immunodéprimé, mais plus fréquentes ou plus difficiles à éradiquer chez les sujets infectés par le VIH, comme la tuberculose, les sinusites chroniques et les pneumopathies bactériennes.

LES AUTRES CONSÉQUENCES DE L'INFECTION PAR LE VIH

Le VIH infecte d'autres cellules que les lymphocytes T4, et les conséquences de cette infection dépassent le déficit immunitaire.

LE VIH INFECTE D'AUTRES CELLULES QUE LE LYMPHOCYTE T4

Ce sont :

- Les monocytes/macrophages : peu producteurs de virus, peu sensibles à ses effets pathogènes, ils constituent un réservoir et un vecteur de dissémination du VIH vers les tissus.
- Les cellules microgliales (dérivées de la lignée monocyttaire), dont l'infection permet la pénétration du VIH dans le système nerveux central, ce qui constitue le point de départ de l'encéphalopathie VIH.
- Les cellules de Langerhans de la peau et les cellules dendritiques des organes lymphoïdes, qui peuvent contaminer les lymphocytes T4 lors de la présentation de l'antigène.

UNE ACTIVITÉ IMMUNITAIRE EST ASSOCIÉE À L'IMMUNODÉPRESSION

Elle repose sur les acteurs de la réponse immunitaire non directement affectés par le VIH, les lymphocytes T8, la réponse anticorps, l'immunité non spécifique, en particulier la réponse macrophagique.

Elle est due à plusieurs phénomènes :

- La réponse anti-VIH qui représente, du fait même de son inefficacité à éliminer complètement le virus, une réponse immunitaire inhabituellement persistante (plusieurs années).
- Une stimulation non spécifique de la réponse anticorps par le VIH.
- L'induction d'auto-anticorps, vraisemblablement due à cette stimulation non spécifique.
- Les réponses vis-à-vis des germes opportunistes.

À mesure que progresse le déficit immunitaire, la part de la réponse anti-VIH diminue, tandis que celle des réponses vis-à-vis des infections opportunistes augmente.

Elle se traduit par deux stigmates biologiques quasi constants : une hyperlymphocytose T8 qui, lorsqu'elle est très importante est un facteur de bon pronostic et une hypergammaglobulinémie polyclonale (habituellement absente chez l'enfant).

L'hyperactivité immunitaire intervient dans diverses manifestations inconstantes :

- . *Les lymphadénopathies persistantes généralisées, constituées de ganglions réactionnels bénins, à distinguer d'un lymphome.*
- . *La thrombopénie périphérique, due à la fois à des auto-anticorps anti-plaquettes et à un effet direct du VIH sur les mégacaryocytes.*
- . *L'existence possible d'autres auto-anticorps (p. ex. anticoagulant circulant), sans traduction clinique.*
- . *La pneumopathie interstitielle lymphoïde (LIP), plus fréquente chez l'enfant, due à une infiltration lymphocytaire détectable au lavage alvéolaire ou à la biopsie transbronchique.*
- . *La fréquence des réactions d'allergie médicamenteuse, pouvant gêner la thérapeutique anti-infectieuse.*
- . *La possibilité de vascularites traduisant une réaction d'hypersensibilité de type III (complexes antigène-anticorps), parfois vis-à-vis du VIH lui-même.*

LES TUMEURS AU COURS DE LA MALADIE VIH

Certaines tumeurs sont beaucoup plus fréquentes chez les sujets séropositifs que dans la population générale. Leur survenue est un critère de SIDA, même si elle se produit alors que le compte de T4 est encore peu altéré. Ce sont le sarcome de Kaposi, le lymphome B non hodgkiniens et l'épithélioma du col utérin.

Cette augmentation de fréquence est due à plusieurs facteurs : le déficit immunitaire qui diminue la défense antitumorale ; l'hyperactivité B dans le cas des lym

phomes B ; certaines interleukines, produites au cours de l'hyperactivation immunitaire qui stimulent la croissance des cellules tumorales ; d'autres virus (EBV dans le cas des lymphomes B, les papillomavirus dans le cas des cancers du col).

LES MANIFESTATIONS ASSOCIÉES AU VIRUS D'EPSTEIN-BARR

La grande majorité des adultes normaux a été en contact avec l'EBV. Celui-ci persiste dans l'oropharynx et au sein d'une fraction des lymphocytes B. La diminution des défenses immunitaires s'accompagne d'une augmentation de la réplication de l'EBV et de l'émergence de pathologies directement ou indirectement liées à l'EBV :

- leucoplasie chevelue de la langue,
- lymphomes B non hodgkiniens,
- lymphoproliférations B polyclonales, non malignes au sens carcinologique du terme, mais mortelles.

L'ENCÉPHALOPATHIE DUE AU VIH

Elle est vraisemblablement la conséquence indirecte de l'infection des cellules microgliales par le VIH et survient au stade de déficit immunitaire majeur, lorsque la diffusion du VIH est importante.

LA NÉPHROPATHIE VIH

Elle réalise une glomérulonéphrite avec souvent syndrome néphrotique et insuffisance rénale. Elle est particulièrement fréquente chez les sujets de race noire.

LES MANIFESTATIONS GÉNÉRALES

Comme dans toute maladie infectieuse, néoplasique ou inflammatoire prolongée, la cachexie, l'anémie, etc... sont largement dues à la production par les macrophages de cytokines proinflammatoires (TNF, IL1, IL6, IL8, etc...) en réponse au VIH et aux infections opportunistes. Il faut néanmoins souligner qu'une maladie VIH non compliquée n'est pas suffisante pour entraîner un syndrome inflammatoire, même si les T4 sont effondrés.

DYNAMIQUE DE L'ÉQUILIBRE HÔTE/VIRUS ET ÉVOLUTION DE LA MALADIE

LA PÉNÉTRATION DU VIH DANS L'ORGANISME.

Elle est suivie d'une répllication intense du virus, décelable par la positivité de l'antigénémie p24. Une réponse immunitaire se développe rapidement (fig 15-3).

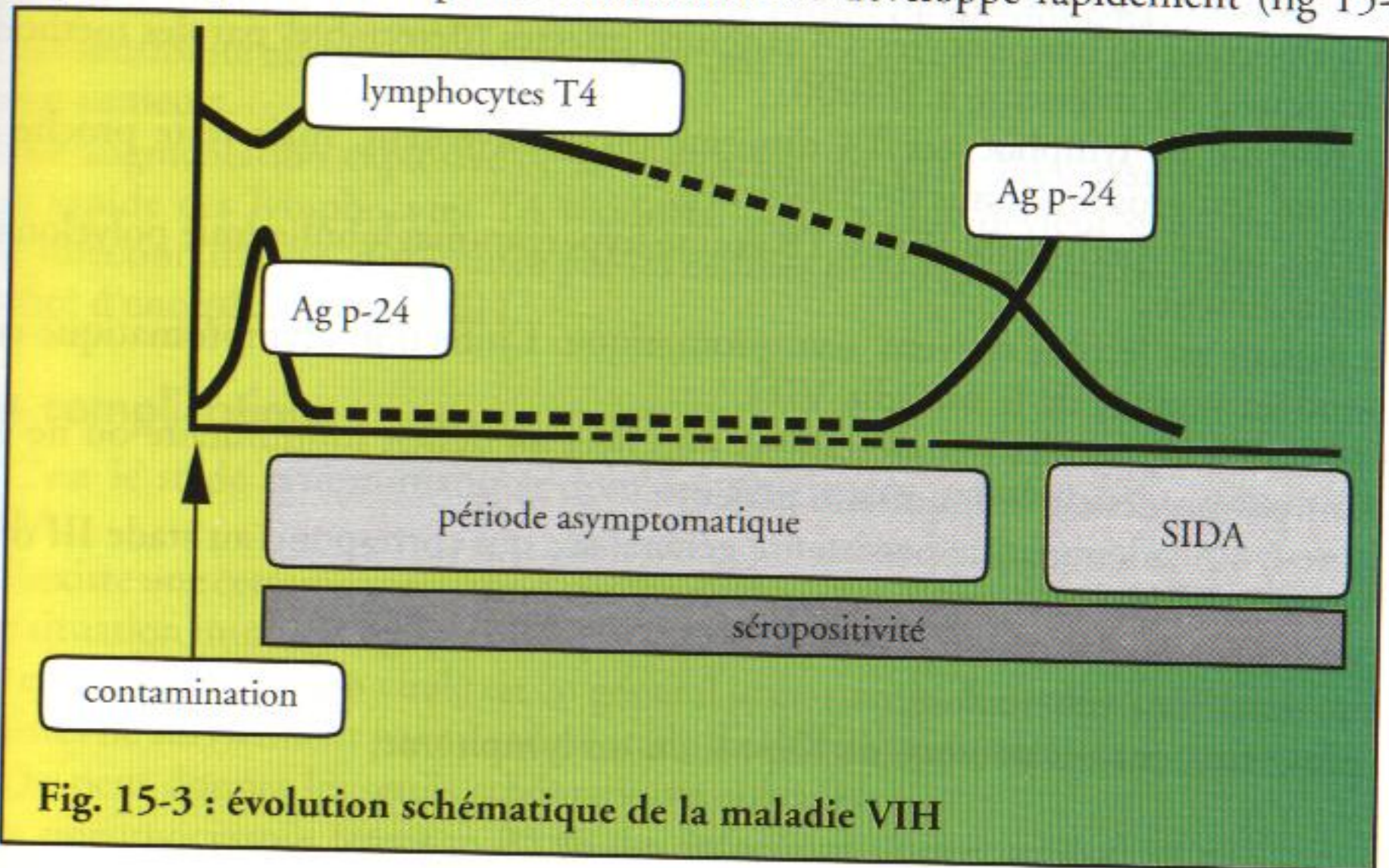


Fig. 15-3 : évolution schématique de la maladie VIH

Les signes de la phase initiale, lorsqu'ils sont présents, ne sont que la traduction de cette réponse antivirale : fièvre, syndrome pseudo-grippal, polyadénopathies, syndrome « mononucléosique » à la numération (présence de lymphocytes activés dans le sang). À ce stade, les lymphocytes T4 sont modérément diminués, et les T8 augmentés (comme dans toute infection virale aiguë). La primo-infection par VIH symptomatique correspond au stade I de la maladie VIH.

La réponse immunitaire (CTL et anticorps) permet un contrôle presque complet de la maladie : la répllication virale devient quasiment indétectable en quelques semaines (antigénémie p-24 négative). La réponse immunitaire aiguë s'éteint et les signes cliniques disparaissent. Le taux de T4 demeure un peu plus bas qu'avant l'infection, mais reste dans les limites de la normale.

À ce stade le problème clinique est de faire le diagnostic d'infection récente à VIH.

Si la sérologie est négative :

- On peut demander une recherche d'antigénémie p24 (négative, elle ne permet pas d'exclure le diagnostic).
- Il faut refaire une sérologie quelques semaines plus tard (négative à trois mois, elle exclut pratiquement le diagnostic).

LA PHASE D'ÉQUILIBRE.

Elle se caractérise par une intense réponse immunitaire anti-VIH, à terme inefficace, mais suffisante pour rendre la réplication virale inapparente.

Cette phase dure en général plusieurs années.

- Biologiquement :

- Le patient est séropositif.
- L'antigénémie p24 est négative.
- La proportion de lymphocytes T4 sanguins infectés (détectables par des méthodes virologiques) est inférieure à 1/1000.
- Le nombre de lymphocytes T4 diminue progressivement, mais reste proche de $500/\text{mm}^3$ (en gros au-dessus de $350/\text{mm}^3$).
- Il existe une hyperlymphocytose T8 et une hypergammaglobulinémie polyclonale.

- Cliniquement :

- Le patient est le plus souvent asymptomatique. L'infection asymptomatique correspond au stade II de la maladie VIH.
- Il peut développer des manifestations non liées au déficit immunitaire ou ne traduisant pas un déficit immunitaire majeur :
 - . une lymphadénopathie persistante généralisée qui correspond au stade III de la maladie VIH,
 - . une thrombopénie,
 - . un zona, une tuberculose,
 - . plus rarement un sarcome de Kaposi ou un lymphome.

LA RUPTURE DE L'ÉQUILIBRE AU PROFIT DU VIRUS

Elle se traduit par :

- Une accélération de la baisse des T4 dont le taux passera au-dessous de $200/\text{mm}^3$ en quelques mois.
- La positivation de l'antigénémie p24.
- La proportion de lymphocytes sanguins T4 infectés est d'au moins 1 %.
- L'augmentation du taux de la bêta2-microglobuline (qui traduit la destruction accélérée des lymphocytes).
- La baisse des anticorps anti-p24.
- Cliniquement l'apparition fréquente de muguet buccal, de signes généraux, de diarrhée (ce qui correspond au tableau « ARC »).

Si un traitement anti-rétroviral n'a pas encore été instauré, il devient nécessaire lorsque les lymphocytes T4 sont au-dessous de $350/\text{mm}^3$ ou baissent rapidement.

LE STADE AVANCÉ DE LA MALADIE

Il correspond à un taux de T4 inférieur à 200/mm³.

Le déficit majeur de l'immunité

Lorsque la lymphopénie T4 atteint un seuil critique (en gros moins de 200/mm³), le déficit immunitaire, prédominant sur l'immunité à médiation cellulaire, est suffisant pour qu'apparaissent deux ordres de phénomènes :

- Une sensibilité accrue aux infections, et une facilitation du développement de certaines tumeurs.
- Une augmentation explosive de la réplication du VIH. Il en résulte une destruction rapide des lymphocytes T4 résiduels, dont le taux devient quasiment nul, et une infection diffuse, disséminée par les cellules de la lignée monocyttaire, avec possibilité d'encéphalopathie VIH.

Les complications

C'est le stade symptomatique dont les différentes manifestations définissent le SIDA.

Il existe une certaine corrélation clinico-biologique. Le seuil de 200 T4/mm³ reflète une situation immunologique telle que la probabilité d'infection opportuniste est élevée et que la réplication virale est en général importante. Toutes les infections opportunistes ne surviennent pas au même stade du déficit immunitaire.

On peut donner les seuils schématiques suivants :

- La pneumocystose (environ 25 % des infections opportunistes) se développe en général chez des patients ayant moins de 200 T4/mm³ (risque de 35 % à 6 mois en absence de prévention).
- La toxoplasmose (un peu moins de 20 % des infections opportunistes), et l'encéphalopathie VIH se développent en général chez des patients ayant moins de 100 T4/mm³.
- La rétinite à CMV (survient chez plus de 25 % des patients au stade SIDA) se développe en général chez des patients ayant moins de 50 T4/mm³.
- Les infections à mycobactéries atypiques apparaissent en général chez des patients ayant des taux de T4 quasiment nuls depuis plusieurs mois.
- Au dessous de 100 T4/mm³ l'espérance de vie est de l'ordre de deux ans.

Néanmoins, la corrélation clinico-biologique n'est pas absolue. Certains patients ayant moins de 200 T4/mm³ peuvent demeurer asymptomatiques durant plusieurs mois. Inversement, un petit pourcentage (moins de 10 %) de pneumocystoses survient chez des sujets ayant plus de 200 T4/mm³ (risque inférieur à 5 % à 6 mois, mais non nul).

Les manifestations détaillées dans le tableau 15.5 ne résument pas la clinique du SIDA.

La plupart des patients développent à un moment ou à un autre :

- Des anomalies hématologiques :
 - Thrombopénie, due au VIH (pouvant survenir avant le déficit immunitaire) ou médicamenteuse.
 - Anémie inflammatoire ou macrocytaire lorsqu'elle est due à l'AZT.
 - Neutropénie spontanée ou médicamenteuse (Bactrim®, ganciclovir, AZT, interféron...), favorisée au stade SIDA par une insuffisance médullaire, majorant le risque infectieux.
- Des complications iatrogènes (hématologiques, allergiques...), avec leurs conséquences propres et la limitation des possibilités thérapeutiques qu'elles entraînent.
- Des problèmes nutritionnels, une altération de l'état général.
- Une perte d'autonomie (par troubles neurologiques et/ou altération importante de l'état général) avec son retentissement somatique (complications de décubitus) psychologique et social.
- Une souffrance, psychologique, mais aussi souvent physique.

LES STADES DE LA MALADIE ET LA DÉFINITION DU SIDA

Jusqu'en 1993, les sujets séropositifs pour le VIH étaient classés en différents groupes et considérés éventuellement comme atteints de SIDA, indépendamment du compte de CD4. Schématiquement les sujets asymptomatiques étaient au stade II, et les sujets atteints de SIDA, au stade IV.

La nouvelle classification de la maladie VIH croise les signes cliniques et le compte de CD4 (fig 15-4).

	A = asymptomatique ou primo-infection ou PGL	B = symptomatique ni A ni C	C = SIDA
CD4 > 500/mm ³	A1	B1	C1
CD4 = 200 à 499/mm ³	A2	B2	C2
CD4 < 200/mm ³	A3	B3	C3

Fig. 15-4 : Les stades de la maladie VIH

Cliniquement :

- Le stade A regroupe les primo-infections VIH (ancien stade I), les asymptomatiques (ancien stade II), et les sujets ayant des adénopathies persistantes généralisées ou PGL (ancien stade III).

- Le stade B correspond aux sujets ayant des manifestations liées à l'infection par le VIH et n'entrant pas dans le cadre du SIDA, mais dont le pronostic et/ou la prise en charge sont influencés par la séropositivité.

Exemples de pathologies impliquant le classement en stade B :

- *angiomatose bacillaire,*
- *candidose oro-pharyngée,*
- *candidose vaginale persistante ou récidivante,*
- *dysplasie du col ou carcinome in situ,*
- *fièvre ou diarrhée persistant plus d'un mois,*
- *leucoplasie chevelue de la langue,*
- *zona envahissant plus d'un dermatome ou récidivant,*
- *thrombopénie,*
- *salpingite,*
- *neuropathie périphérique.*

- Le stade C correspond au SIDA (ancien stade IV). La liste des pathologies définissant le SIDA est donnée dans la figure 15.5. Le SIDA est défini par la survenue d'une de ces manifestations chez un sujet séropositif pour le VIH. Le SIDA, mais non la séropositivité VIH, constitue une maladie à déclaration obligatoire.

Biologiquement

Les seuils importants des taux de CD4 sont 500 par mm³ (ou 30 % des lymphocytes totaux) et 200 par mm³ (ou 15 % des lymphocytes totaux).

La classification est hiérarchique :

- Un sujet qui a présenté une manifestation justifiant le passage en B ou C reste dans cette catégorie même après la guérison de cette manifestation.
- C'est le compte de CD4 le plus bas (non nécessairement le dernier) qui dicte la catégorie biologique 1, 2 ou 3.

Aux États-Unis, depuis 1993, un taux de T4 inférieur à 200 par mm³ permet d'affirmer le SIDA, même en l'absence de signes cliniques.

Infections parasitaires

Pneumocystose pulmonaire

Toxoplasmose cérébrale

Isosporidiose avec diarrhée > 1 mois

Cryptosporidiose avec diarrhée > 1 mois

Infections fongiques

Candidose oesophagienne bronchique, pulmonaire

Cryptococcose extra pulmonaire

Histoplasmose disséminée

Coccidioïdomycose disséminée (extrapulmonaire)

Infections bactériennes

Infection disséminée à mycobactérie atypique

(*Mycobacterium kansasii* et *Mycobacterium avium* intracellulare)

Tuberculose, quel que soit le site.

Pneumonie récidivante

Septicémie récidivante à salmonelle non typhi

Infections virales

Infection à cytomégalovirus (CMV) pulmonaire, digestive, encéphalique

Rétinite à CMV

Herpès cutanéomuqueux chronique, digestif, bronchique, œsophagien

Leucoencéphalite multifocale progressive (papovavirus)

Encéphalopathie due au VIH

Tumeurs

Sarcome de Kaposi

Lymphome (cérébral ou extra cérébral)

Cancer invasif du col utérin

Autre

Syndrome cachectique dû au VIH

Fig. 15-5 : Manifestations définissant le SIDA.

SUIVI IMMUNOLOGIQUE DU PATIENT SÉROPOSITIF

Le bilan initial

Le bilan immunologique et le pronostic :

comptes de T4 et T8
IDR 10U et statut vaccinal BCG
antigénémie p-24
bêta-2-microglobuline
électrophorèse des protides

hématologie :
NFS avec plaquettes, VS

recherche d'une coinfection :
sérologie HBV, sérologie HCV, transaminases, gamma-GT
sérologie syphilis

statut vis-à-vis d'infections opportunistes prévisibles :
toxoplasmose
sérologie syphilis
Radiographie pulmonaire, IDR 10U et statut vaccinal BCG

- Avoir la certitude de la séropositivité. Faire les deux tests ELISA et un test Western Blot de confirmation. Connaître si possible le mode de contamination.
- Demander une prise en charge à 100 %.
- Évaluer l'état de l'équilibre hôte-virus. Numération des T4 et T8, antigénémie p24, bêta2-microglobulinémie, électrophorèse des protéines qui montre en général une hypergammaglobulinémie.
- Apprécier le retentissement hématologique : numération et formule sanguine, vitesse de sédimentation, numération des plaquettes à la recherche d'une thrombopénie et à titre de référence avant un éventuel traitement par AZT et/ou Bactrim®.
- Doser les transaminases et les gamma-GT à la recherche d'une hépatite et à titre de référence avant un éventuel traitement par ddl.
- Faire pratiquer une radiographie de thorax à titre de référence et à la recherche d'une tuberculose.

- Déterminer le statut vis-à-vis de différents agents infectieux. Il faut savoir si le sujet a été en contact avec des germes pathogènes susceptibles de se réactiver lorsque surviendra le déficit immunitaire. Si cela n'est pas le cas, une prévention de contamination est parfois possible.
- Sérologies de la syphilis, en raison de la possibilité de développement d'une neurosyphilis au stade SIDA.
- Sérologies des hépatites B et C du fait de la possibilité de réactivation du virus B au stade SIDA et de l'intérêt de vacciner contre l'hépatite B les personnes exposées, en vérifiant le développement d'anticorps, en raison de la fréquence des non-réponses.
- Sérologie de la toxoplasmose avec une technique sensible. Une sérologie négative n'exclut pas formellement un contact antérieur avec le toxoplasme. Elle impose de donner des conseils de prévention (chats, cuisson des viandes).
- IDR à 10U de tuberculine. Considérée comme positive à partir de 5mm chez les sujets séropositifs pour le VIH. La positivité est à interpréter en fonction de l'anamnèse de vaccination par le BCG et des tests cutanés de contrôle. Une chimioprophylaxie se discute en cas de contact antérieur probable avec le BK, ou de réaction tuberculinique supérieure à 10mm. La négativité de l'IDR (qui peut être due au déficit immunitaire) n'exclut pas le contact antérieur avec le BK ou la vaccination par le BCG.

Surveillance et attitude thérapeutique

Les bilans biologiques sont répétés tous les 6 mois au-dessus de 500 T4 par mm³ et tous les 3 mois entre 500 et 200 T4 par mm³ (fig.15.6).

Ils comportent :

- Numération des T4 et T8, antigénémie p24, bêta2-microglobulinémie.
- NFS avec plaquettes, VS.
- CPK pour les patients sous AZT depuis plus de 12 mois et amylasémie pour les patients sous ddI.

SURVEILLANCE DU PATIENT ASYMPTOMATIQUE

bilan minimal

hématologique = NFS-plaquettes, VS

immunologique = T4/T8, p-24, bêta-2-microglobuline

rythme

T4 > 350 = tous les 6 mois

T4 < 350 = tous les 3 mois

Fig. 15-6

Les taux de CD4 permettent de définir le statut immunologique et constituent les indicateurs de décisions thérapeutiques (fig.15.7)

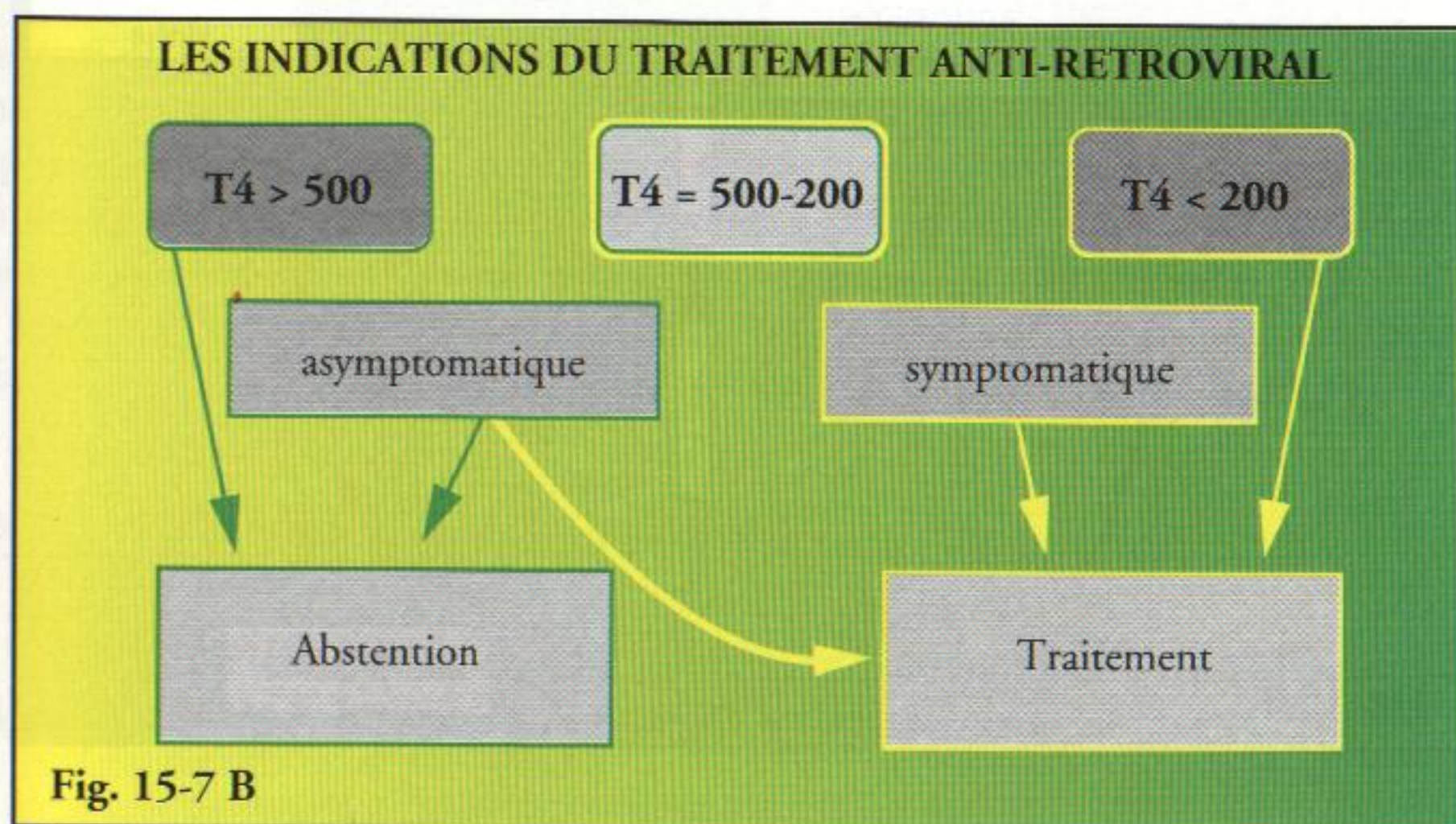
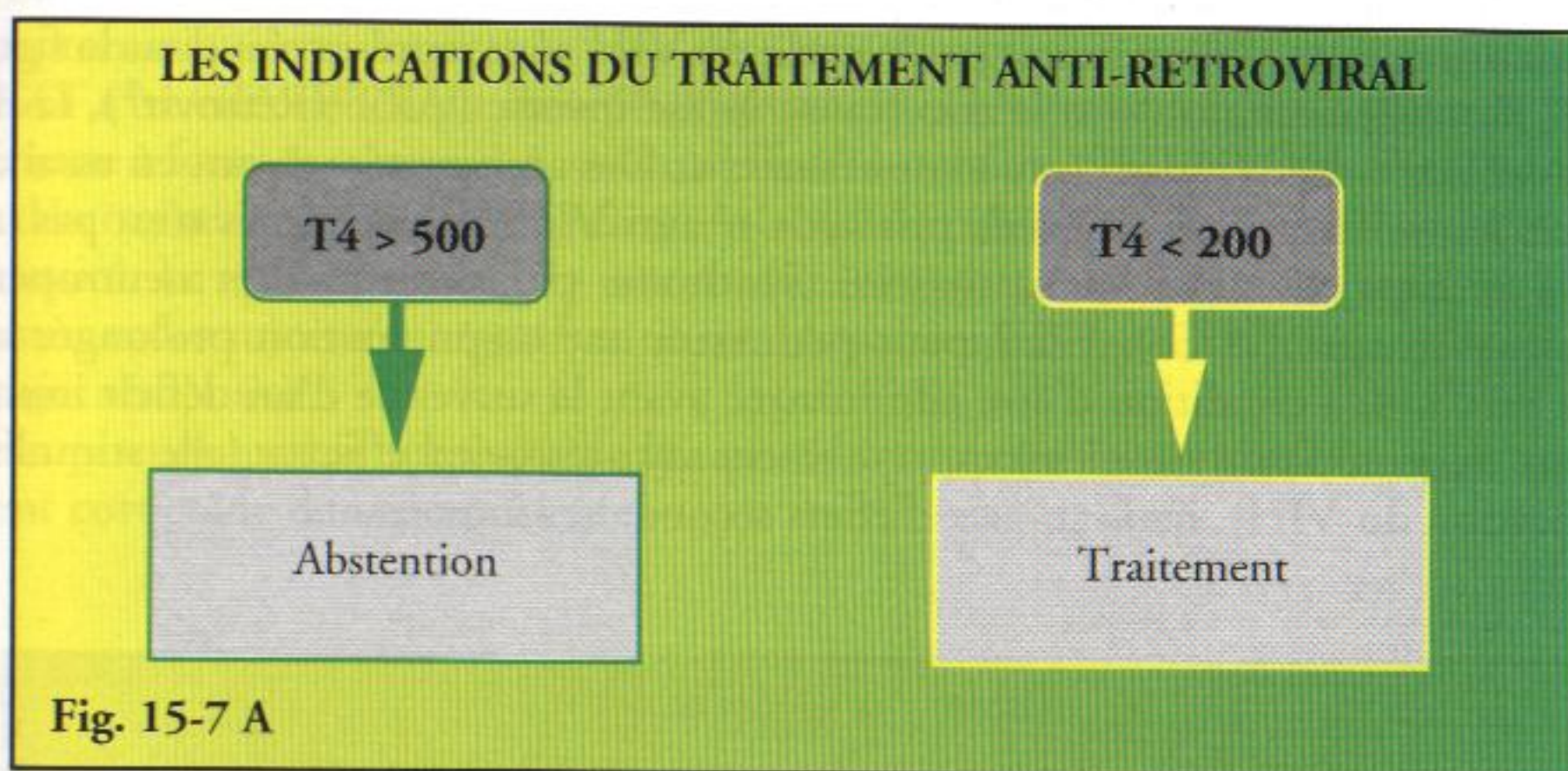
Les signes de mauvais pronostic sont :

- Cliniquement :

- Candidose buccale, leucoplasie chevelue, zona ophtalmique.
- Perte de poids, diarrhée prolongée, fièvre, altération de l'état général.

- Biologiquement :

- Baisse du nombre absolu des T4 (principal facteur pronostique indépendant), en tenant compte à la fois du taux et de la rapidité de la baisse. Son importance nécessite une vérification.
- Positivité de l'antigénémie p24.
- Élévation de la bêta2-microglobuline.
- Lymphopénie, neutropénie.



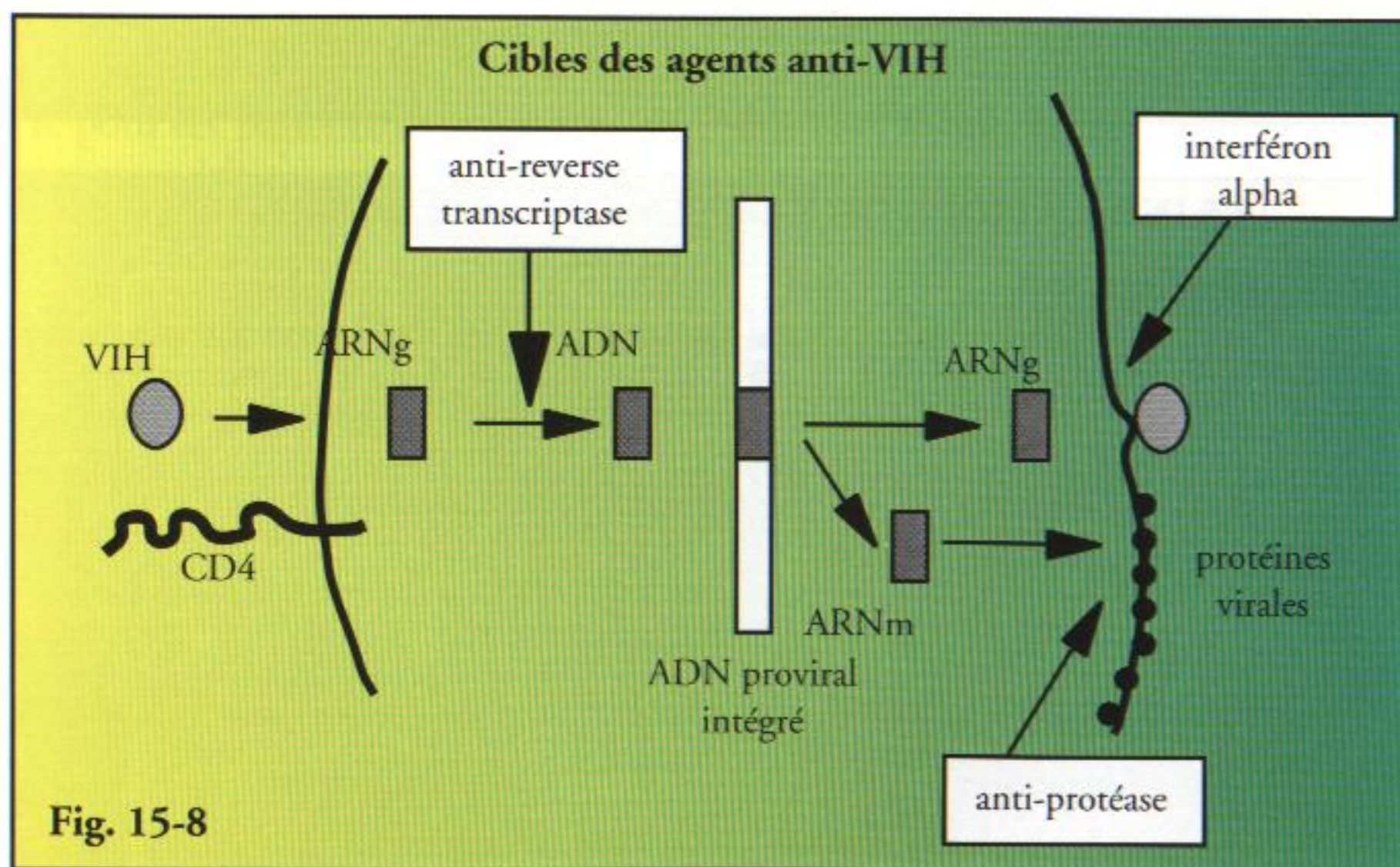
Au-dessous de 200 T4 par mm³ (ou d'un pourcentage de T4 inférieur à 15 % des lymphocytes) il faut instituer une prévention primaire de la pneumocystose, en première intention par du Bactrim® également efficace pour prévenir la toxoplasmose. La sérologie de la toxoplasmose n'a pas de valeur pour détecter une réactivation. En l'absence de manifestation clinique les bilans biologiques restent trimestriels, sauf la NFS qui est mensuelle.

Au-dessous de 100 T4 par mm³ la surveillance clinique et biologique est mensuelle mais on peut espacer les numérations de T4 et T8.

IMMUNOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE DE LA MALADIE VIH

L'INFECTION PRIMAIRE

Les principales cibles offertes par le cycle du VIH sont représentées dans la figure 15.8. Actuellement, seuls trois anti-transcriptase inverse l'AZT (Rétrovir®), la ddI (Videx®) et le ddC (Hivid®) sont sur le marché. Des anti-protéases sont en essai clinique. L'interféron alpha possède une activité anti-VIH certaine, mais n'est pas utilisé à ce titre en raison de sa toxicité (syndrome pseudo-grippal et neutropénie potentialisée par l'AZT). L'IL2 peut permettre une augmentation prolongée des taux de CD4, à condition d'être administrée avant la survenue d'un déficit immunitaire majeur, d'être associée à un traitement anti-rétroviral efficace (elle stimule la replication du VIH), mais au prix d'effets secondaires importants



LES INFECTIONS OPPORTUNISTES

Il n'existe actuellement aucune méthode efficace d'immunothérapie susceptible de retarder ou de contrecarrer le déficit de l'immunité à médiation cellulaire. Les infections bactériennes répétées sont une indication aux perfusions d'immunoglobulines chez l'enfant et parfois chez l'adulte. Les formes sévèrement hypoxémiantes de pneumocystose pulmonaire sont une indication à l'association de corticoïdes au traitement parentéral par le Bactrim®, pour diminuer la réaction inflammatoire locale.

LES MANIFESTATIONS D'HYPERACTIVITÉ IMMUNOLOGIQUE

La thrombopénie périphérique due au VIH nécessite un traitement lorsqu'elle est symptomatique, ou lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 20 000 par mm^3 . L'AZT a un effet bénéfique dans 50 % des cas. Les immunoglobulines par voie intraveineuse à forte dose peuvent avoir un effet favorable, en règle transitoire : il est utile de déterminer si la thrombopénie y est sensible pour pouvoir les utiliser en cas de nécessité. La splénectomie a la même efficacité que dans les thrombopénies auto-immunes des sujets séronégatifs et ne semble pas comporter de risque particulier chez le sujet séropositif.

La pneumopathie interstitielle lymphoïde peut être une indication à un traitement corticoïde de courte durée.

LES TUMEURS

L'interféron alpha permet une réponse, complète ou partielle chez 20 à 60 % des patients atteints de sarcome de Kaposi. Il est d'autant plus efficace que le déficit immunitaire est moins important (absence d'antécédent d'infection opportuniste, T4 supérieurs à 200 par mm^3) et qu'il n'y a pas de localisation viscérale, notamment pulmonaire. Il est utilisé à des doses relativement élevées (de l'ordre de 10 M U/ m^2) qui comportent une toxicité certaine.

Les chimiothérapies, pour lymphome ou pour le sarcome de Kaposi, peuvent bénéficier d'une prévention des neutropénies par G-CSF.

LES VACCINATIONS

Les essais de vaccin anti-VIH ont débuté sur des volontaires sains. Des protocoles d'immunothérapie active (par protéines virales recombinantes) ou passive (par

immunoglobulines de sujets séropositifs asymptomatiques et inactivées pour détruire les virus) sont également en cours.

En matière de vaccinations, l'attitude suivante est recommandée (O.M.S. et rapport Dormont) :

- Tétanos et polio inactivé injectable comme chez le sujet séronégatif.
- Hépatite B : elle est indiquée s'il s'agit d'un sujet à risque non immunisé, mais son efficacité est diminuée.
- Pneumocoque : il est préconisé aux États-Unis chez les sujets séropositifs pour le VIH.
- Grippe : la maladie VIH n'est ni une indication ni une contre-indication en soi.
- BCG : ce vaccin vivant est contre-indiqué, chez le sujet séropositif et chez l'enfant né de mère séropositive, tant que l'infection par VIH n'est pas exclue.
- Fièvre jaune (pour les voyageurs vers les pays où cette vaccination est obligatoire) : ce vaccin vivant n'est pas contre-indiqué chez le sujet séropositif asymptomatique n'ayant pas de déficit immunitaire patent.

16 - À partir d'une lymphoprolifération

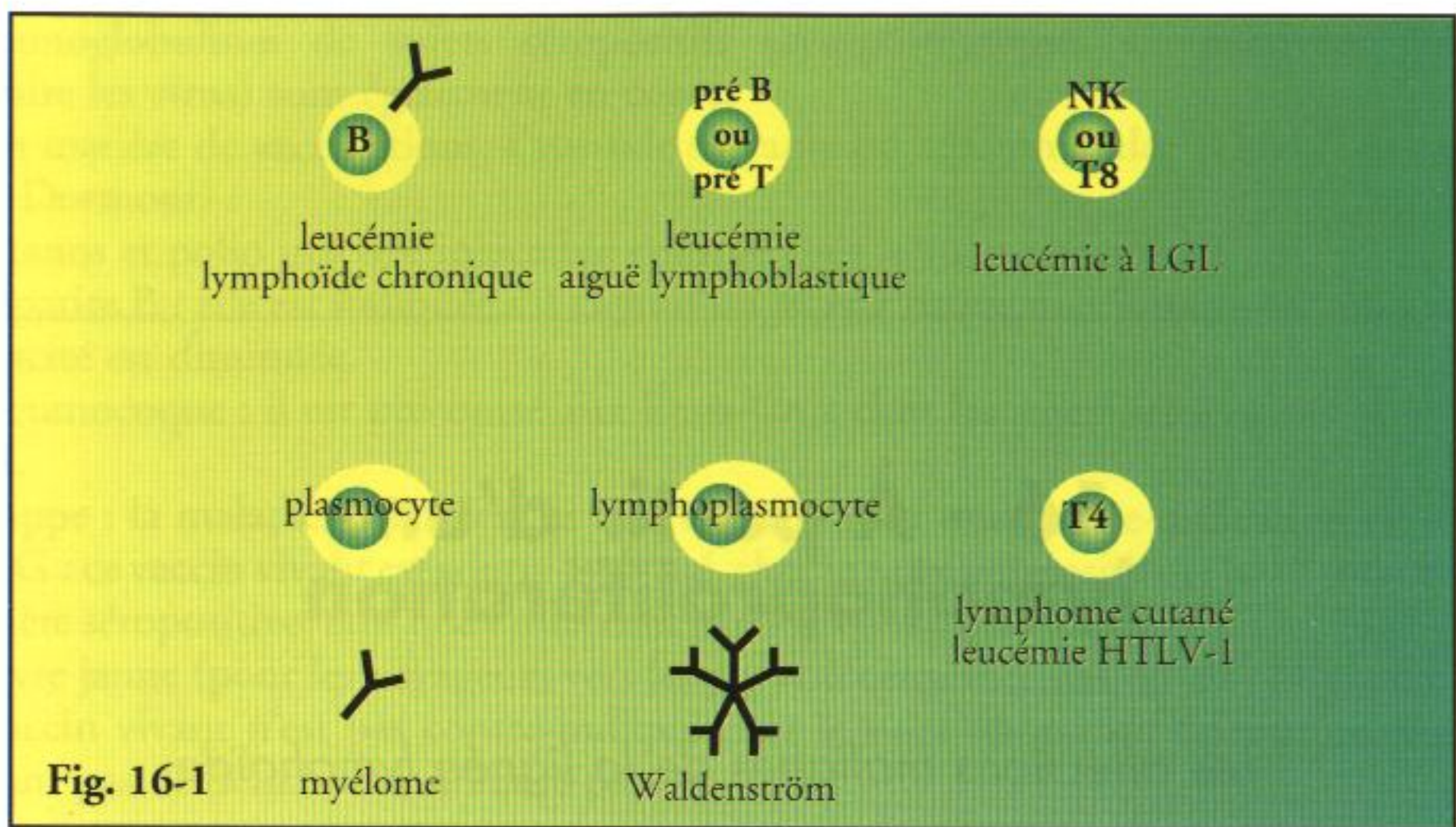
Les affections malignes de la lignée lymphoïde

Chez un patient de 65 ans, la découverte d'une lymphocytose sanguine et médullaire conduit au diagnostic de leucémie lymphoïde chronique. Il s'agit d'une prolifération de lymphocytes matures qui sont dans l'immense majorité des cas des lymphocytes B, comme en attestent les marqueurs lymphocytaires.

Les divers types de lymphoproliférations sont constitués de populations de cellules issues de lignées différentes et gelées à un stade particulier de leur différenciation cellulaire. Leur analyse permet de visualiser ces stades de différenciation qui fournissent des clés pour comprendre les pathologies associées à ces différentes lymphoproliférations (fig. 16.1).

UNE LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Elle est constituée par une prolifération de lymphocytes B matures au repos. L'analyse cytofluorométrique des lymphocytes circulants montre que ce sont de petits lymphocytes possédant des marqueurs de membrane caractéristiques des lymphocytes B au repos : les antigènes CD19 et CD20, une immunoglobuline de



membrane constituée à la fois d'IgM et d'IgD. Ces cellules diffèrent des lymphocytes B normaux par leur caractère monotypique (utilisant soit la chaîne légère kappa soit le chaîne légère lambda) et par la présence du marqueur CD5 (qui est présent sur les lymphocytes T et sur une très petite minorité des lymphocytes B normaux). Cet immunomarquage est utilisé en confirmation du diagnostic hématologique. Il a un intérêt diagnostique propre devant une hyperlymphocytose modérée persistant plus de quelques semaines.

Les leucémies lymphoïdes chroniques T sont exceptionnelles.

La leucémie à tricholeucocytes représente également une prolifération de cellules B matures, un peu plus avancées dans la différenciation et présentant une caractéristique cytologique particulière (cellules « chevelues »). Sa singularité par rapport à la leucémie lymphoïde chronique est attestée par une présentation clinique différente et par sa sensibilité à l'interféron alpha.

UNE LEUCÉMIE AIGUË LYMPHOBLASTIQUE

Il s'agit dans la majorité des cas d'une prolifération de cellules B immatures. Ces cellules préB sont engagées dans le sens d'une différenciation B, puisqu'elles ont réarrangé un gène de chaîne lourde, mais pas encore un gène de chaîne légère. Elles n'ont pas d'immunoglobuline de membrane mais contiennent une chaîne mu intracytoplasmique sans chaîne légère. Leur caractère lymphoblastique reflète l'intense prolifération qui accompagne la maturation des lymphocytes B normaux au sein de la moelle osseuse. On peut les caractériser par cette chaîne mu intracytoplasmique, par le marqueur CD10 (présent sur les cellules préB et absent des lymphocytes B) et par un réarrangement clonal de la chaîne lourde, sans réarrangement de la chaîne légère (détectables par les méthodes de la biologie moléculaire).

Il existe également des leucémies aiguës lymphoblastiques constituées de lymphocytes T immatures. Elles comportent fréquemment une atteinte du thymus et les lymphocytes tumoraux expriment à des degrés divers les marqueurs des lymphocytes T.

UNE GAMMAPATHIE MONOCLONALE

Dans le myélome, la prolifération cellulaire intéresse ici le stade terminal de la lignée B, c'est-à-dire le plasmocyte avec production de quantités importantes d'immunoglobulines monoclonales. Il faut souligner deux particularités importantes des myélomes : la prolifération siège dans la moelle osseuse et l'immunoglobuline est une IgG, une IgA, une IgD ou une IgE (exceptionnellement une IgM). Cela correspond au fait qu'après s'être développés dans les organes lymphoïdes périphériques, les plasmocytes de la réponse secondaire vont se localiser dans la moelle osseuse. La lyse osseuse observée au cours du myélome est due en grande partie à des cytokines produites par les cellules du stroma médullaire. Certaines cytokines comme l'IL6 jouent un rôle dans la prolifération des plasmocytes tumoraux. Il est probable que l'un des effets des corticoïdes à fortes doses utilisés dans le traitement classique du myélome est de diminuer cette production de cytokines.

On affirme le caractère monoclonal de l'immunoglobuline myélomateuse sur le pic à l'électrophorèse, l'arc de précipitation à l'immunoélectrophorèse et l'existence d'un seul type de chaîne légère kappa ou lambda. Le caractère monotypique des cellules myélomateuses présentes dans la moelle peut être affirmé par la démonstration qu'elles ne contiennent qu'un seul type de chaîne légère. Leur caractère monoclonal est affirmé par un test Southern Blot qui démontre un réarrangement unique des chaînes lourdes ou légères.

L'immunoglobuline monoclonale produite en quantités importantes peut entraîner des conséquences pathologiques : lésions tubulaires rénales dues aux chaînes légères, amylose constituée à partir de chaînes légères monoclonales...

Dans le cas de la maladie de Waldenström où l'immunoglobuline monoclonale est une IgM, les cellules malignes sont à un stade intermédiaire entre le lymphocyte et le plasmocyte. Elles sont présentes à la fois dans la moelle osseuse (où elles n'induisent pas de lésions ostéolytiques) et dans les ganglions.

LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS

C'est un groupe hétérogène de proliférations de lymphocytes, en général de la lignée B, au sein d'organes lymphoïdes périphériques, notamment les ganglions. Le classement d'une tumeur dans l'un des types de lymphomes et la définition du

potentiel de malignité se font selon des critères cytologiques et histologiques complexes, qui conditionnent le pronostic et le traitement.

- *Le lymphome folliculaire se développe à partir de lymphocytes B du centre germinatif du ganglion qui expriment l'oncogène de type bcl-2, utilisé pour la survie des cellules mémoire. Cette expression de bcl-2 confère un avantage de survie aux cellules malignes.*
- *Les lymphomes immunoblastiques correspondent à des lymphocytes B matures en prolifération intense, notamment sous l'effet d'interleukines comme l'IL6. Ces lymphoproliférations sont en général associées à l'EBV. Elles sont particulièrement fréquentes chez le sujet immunodéprimé (infecté par le VIH, transplanté). Dans certains cas, elles ne correspondent pas à une prolifération maligne mais à une prolifération polyclonale incontrôlée ; l'EBV stimule la prolifération des lymphocytes B qu'il infecte. Chez le sujet immunocompétent cette prolifération est inhibée par les lymphocytes T cytotoxiques qui détruisent les lymphocytes B infectés par le virus. En absence de ce contrôle T chez l'immunodéprimé, des lymphoproliférations mortelles, bien que non malignes au sens carcinologique du terme, peuvent se développer.*
- *Les lymphomes du « MALT » (mucosal associated lymphoid tissue) rendent compte de la majorité des lymphomes intestinaux.*

LA MALADIE DE HODGKIN

La cellule caractéristique de la maladie de Hodgkin, la cellule de Sternberg, peut être très minoritaire au sein du ganglion atteint. Le diagnostic et la classification anatomo-pathologique se fondent sur les proportions relatives de cellules de Sternberg et de lymphocytes et sur l'existence ou non d'une sclérose collagène du ganglion. L'infiltrat lymphoïde et la sclérose témoignent de la réaction de défense anti-tumorale, ce qui explique le meilleur pronostic des sous-groupes à prédominance de lymphocytes et avec sclérose nodulaire. La maladie de Hodgkin comporte un déficit de l'immunité à médiation cellulaire qui est majoré par les thérapeutiques (radiothérapie et/ou chimiothérapie) et qui justifie un compte de lymphocytes T4. Avant l'ère du SIDA les pneumocystoses pulmonaires s'observaient essentiellement au cours des maladies de Hodgkin.

UN LYMPHOME À TROPISME CUTANÉ

Il s'agit en général d'une prolifération de lymphocytes T CD4 à évolution relativement chronique : mycosis fongoïde et syndrome de Sézary.

UNE LEUCÉMIE À LGL

Les lymphoproliférations à LGL (« large granular lymphocytes ») correspondent à des proliférations des cellules NK ou plus rarement T8. Elles sont souvent associées à une neutropénie et à une splénomégalie. Lorsque le nombre de lymphocytes circulants est peu important il faut les distinguer d'un syndrome mononucléosique aigu contemporain d'une infection virale.

LYMPHOPROLIFÉRATION T ET VIRUS

Le premier rétrovirus humain qui ait été caractérisé (Human T Lymphotropic Virus 1, HTLV1) est responsable de leucémies et lymphomes développés à partir des lymphocytes T4. Ces lymphoproliférations sont particulièrement agressives, volontiers associées à une hypercalcémie et surviennent surtout chez des sujets originaires des Antilles où la prévalence d'HTLV1 est importante. Ces lymphoproliférations ne surviennent pas chez tous les sujets infectés. En revanche certains d'entre eux peuvent développer une atteinte de la moelle épinière. Le dépistage d'HTLV1 est obligatoire chez les donneurs de sang.

LYMPHOPROLIFÉRATION B ET INFECTIONS BACTÉRIENNES

La maladie des chaînes lourdes à IgA est due à la prolifération de plasmocytes producteurs d'IgA dans l'intestin, responsable d'une entéropathie exsudative majeure. Ces plasmocytes, retrouvés à la biopsie du grêle, expriment une chaîne lourde alpha monoclonale non associée à des chaînes légères. Cette affection, fréquente au Proche Orient et en Afrique du Nord, comporte un stade pré-tumoral qui est interprété comme une hyperréactivité immunitaire vis-à-vis de germes intestinaux. De fait, un traitement antibiotique donné à ce stade permet la guérison. Sinon le deuxième stade survient par une transformation maligne d'un clone de lymphocytes B hyperstimulés.

Dans le même ordre d'idée, il a été montré récemment que certaines lymphoproliférations gastriques régressent après élimination d'*Helicobacter pylorii* par une antibiothérapie.

Méthodologie : les anticorps monoclonaux

Actuellement les anticorps monoclonaux ont révolutionné les méthodes de diagnostic. A la différence des sérums d'animaux immunisés, utilisés

auparavant, ils permettent de disposer de quantités illimitées d'un réactif homogène et donc plus fiable et moins coûteux.

Un anticorps monoclonal est une immunoglobuline produite par des plasmocytes issus d'un même clone de lymphocytes B. Les anticorps monoclonaux utilisés en pratique sont produits par des hybrides cellulaires (hybridomes) entre un plasmocyte tumoral (sélectionné pour son incapacité à produire des immunoglobulines) et un plasmocyte producteur d'anticorps. La cellule hybride combine la capacité à produire l'anticorps désiré et l'immortalité de la cellule tumorale. En pratique les hybridomes sont produits à partir de plasmocytes de souris préimmunisées vis-à-vis de l'antigène contre lequel on veut obtenir un anticorps monoclonal. Les hybridomes intéressants sont sélectionnés et cultivés à l'échelle industrielle pour produire de grandes quantités d'anticorps monoclonaux.

Pour aller plus loin : diagnostic de monoclonalité des lymphoproliférations T

Ce diagnostic est plus difficile que dans le cas des lymphoproliférations B pour lesquelles on a la possibilité d'affirmer la monotypie (utilisation d'une seule classe de chaîne légère). Il est donc indispensable de démontrer l'existence d'un réarrangement unique des gènes du T cell receptor. Cette caractérisation de l'ADN de la tumeur peut avoir un intérêt diagnostique, mais également évolutif, pour surveiller l'évolution tumorale.

Perspective : les anticorps monoclonaux humanisés

Certains anticorps monoclonaux sont utilisés en thérapeutique (voir « A partir d'une greffe »). Au bout de quelques semaines, les anticorps monoclonaux issus de la souris sont détruits par une réponse immunitaire du sujet traité. Comme on ne peut pas encore produire de façon simple des anticorps monoclonaux humains, on essaye d'éviter cette réponse en « humanisant » les anticorps monoclonaux de souris. Pour cela on construit un gène hybride produisant une immunoglobuline associant des parties variables provenant de l'anticorps monoclonal de souris et des parties constantes provenant d'une IgG humaine.

Glossaire

Adjuvant : substance utilisée en vaccinologie, qui associée à un antigène, permet une meilleure réponse immunitaire vis-à-vis de celui-ci.

Allèles : version d'un même gène ayant des effets différents pour le même caractère.

Anergie : perte de la capacité de répondre à un antigène après contact avec celui-ci (c'est une des formes de la tolérance immunitaire).

Anticorps anti-idiotypiques : anticorps dirigés contre la partie variable d'une autre immunoglobuline.

Anticorps monoclonal : anticorps homogènes produits en quantité illimitée par fusion entre un plasmocyte normal et une lignée myéломateuse.

Apoptose : suicide cellulaire jouant un rôle dans la tolérance au soi et dans la régulation de croissance des tumeurs.

Bêta-2 microglobuline : chaîne légère invariante des molécules HLA de classe I, produite en excès en cas de prolifération plasmocytaire ou de destruction lymphocytaire (maladie VIH) importantes.

CD (Cluster de Différenciation) : nomenclature internationale des marqueurs lymphocytaires.

CD3 : ensemble de molécules servant à la transmission du signal antigénique pour les lymphocytes T et constituant un marqueur universel de ces cellules.

CD4 : molécule utilisée par les lymphocytes T4 pour reconnaître les HLA de classe II et par le VIH pour infecter ces cellules.

CD 40 : molécule des lymphocytes B importante pour l'aide T.

Cellule de Langerhans : cellule présentatrice de l'antigène de la peau et des muqueuses.

Cellule dendritique : cellule présentatrice de l'antigène au lymphocyte T4 située dans le sang et les organes lymphoïdes.

Cellule présentatrice : cellule qui amène un fragment de protéine étrangère (peptide) à sa membrane pour qu'il soit reconnu par un lymphocyte T.

Clone : population cellulaire descendant d'une même cellule-mère.

CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) : ensemble de gènes qui codent pour des protéines utilisées pour la présentation des peptides antigéniques et responsables du rejet des greffes.

Commutation de classe : passage d'une réponse anticorps IgM à une réponse IgG, IgA ou IgE de même spécificité, faisant intervenir un réarrangement génique.

Complément : système enzymatique activé par la formation de complexes antigène-anticorps, favorisant leur phagocytose et conduisant à la destruction des cellules portant cet antigène.

Complexe antigène-anticorps : antigène associé à des anticorps spécifiques, pouvant induire des lésions.

CTL (Cellules T Lytiques) : cellules T8 activées pour exercer une cytotoxicité cellulaire spécifique.

Cytokine : protéine utilisée pour la communication à courte distance entre les cellules.

Cytotoxicité cellulaire : destruction d'une cellule par contact direct avec une cellule tueuse (CTL ou cellule NK).

Délétion clonale : élimination des clones à la suite du contact avec l'antigène qu'ils reconnaissent (impliquée dans la tolérance immunitaire).

EBV (Epstein-Barr Virus) : responsable de la mononucléose infectieuse et jouant un rôle dans la plupart des lymphoproliférations de la lignée B.

ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) : test colorimétrique permettant de révéler et de quantifier une réaction antigène-anticorps.

Epitope (déterminant antigénique) : partie d'un antigène reconnue par un anticorps.

Génotype : constitution génétique d'un individu qui ne s'exprime pas nécessairement dans son phénotype.

gp-120 : protéine d'enveloppe du VIH se fixant spécifiquement sur la molécule CD4.

Haplotype : assortiment de gènes présent sur l'un des deux chromosomes.

Haptène : antigène de petit poids moléculaire ne comportant qu'un seul déterminant antigénique, qui ne peut induire une réponse anticorps que s'il est couplé à une protéine.

HLA (Human Leucocyte Antigen) : complexe majeur d'histocompatibilité de l'espèce humaine.

HTLV (Human T Lymphotropic Virus) : le HTLV 1, premier retrovirus humain caractérisé, est responsable d'une leucémie T avec hypercalcémie et de la para-parésie spastique tropicale.

Hypersensibilité : réponse immunitaire excessive, mal adaptée vis-à-vis d'un antigène exogène.

Hypersensibilité retardée : réaction faisant intervenir les lymphocytes T4 et les macrophages.

ICAM (Inter Cellular Adhesion Molecule) : molécules d'adhésion.

IL1 (interleukine 1) : cytokine particulièrement impliquée dans l'immunité cellulaire et la réaction inflammatoire.

IL2 : facteur de croissance des lymphocytes T produit par les lymphocytes T4 et pivot des réponses immunitaires.

IL3 : facteur de croissance hématopoïétique global et plus particulièrement actif sur les lignées mastocytes et basophiles.

IL4 : cytokine produite par les lymphocytes T4 orientant vers l'immunité humorale et la production des IgE.

IL5 : cytokine produite par les lymphocytes T4 stimulant la production des IgA et facteur de croissance des éosinophiles.

IL6 : cytokine stimulant la production des anticorps et la croissance des tumeurs de la lignée B.

IL10 : cytokine stimulant la production des anticorps et inhibant l'immunité cellulaire.

IL12 : cytokine stimulant l'immunité cellulaire.

Immunité cellulaire : immunité mettant en jeu une interaction entre les lymphocytes T et une cellule présentant l'antigène.

Immunité humorale : immunité reposant sur les anticorps et les mécanismes de destruction qu'ils induisent (complément, granulocytes).

Immunoglobuline : molécule d'anticorps appartenant à la classe des gammaglobulines, présente dans le sérum et les sécrétions, et utilisée par les lymphocytes B comme récepteur spécifique d'antigène.

Immunostimulant : substance qui, administrée en dehors du contact avec un antigène, stimule globalement les réponses immunitaires.

Interféron gamma : cytokine produite par les lymphocytes T activés et NK, stimulant l'immunité cellulaire.

Interférons : cytokines caractérisées par leur propriétés antivirales.

Interférons de type 1 : interférons alpha et bêta ayant des propriétés antivirales et antitumorales.

Interleukine : cytokine du système immunitaire.

LFA (Lymphocyte Fonction Antigen) : molécules d'adhésion.

Lymphocyte T Helper (ou T auxiliaire) : lymphocyte T4 qui stimule la réponse des autres lymphocytes.

Lymphocyte T4 : sous-population lymphocytaire T caractérisée par la molécule CD4, et reconnaissant l'antigène présenté par les HLA de classe II.

Lymphocyte T8 : sous-population lymphocytaire T caractérisée par la molécule CD8, et reconnaissant l'antigène présenté par les HLA de classe I.

Lymphocytes B : lymphocytes ayant mûri dans la moelle osseuse et acteurs de l'immunité humorale

Lymphocytes NK (ou cellule Natural Killer) : lymphocytes ni T ni B capables de détruire par cytotoxicité cellulaire des cellules tumorales ou infectées par un virus.

Lymphocytes T : lymphocytes ayant mûri dans le thymus et acteurs de l'immunité cellulaire.

Molécules d'adhésion : molécules de membrane permettant de maintenir en contact les cellules immunitaires entre elles ou avec des cellules endothéliales, indépendamment de toute reconnaissance antigénique.

Opsonisation : fixation sur un antigène d'un fragment du complément (C3b ou C3bi) ou d'une immunoglobuline qui favorise sa phagocytose.

p-24 : protéine de la nucléocapside du VIH, dont le taux sérique reflète grossièrement la réplication virale.

PCR (Polymerase Chain Reaction) : méthode d'amplification génique très utilisée pour repérer de petites quantités d'ADN (notamment dans un but de diagnostic génétique ou microbiologique).

Phénotype : caractéristique d'un individu déterminée par ses gènes.

Réarrangements géniques : modifications de l'ADN dans les régions des gènes des récepteurs des lymphocytes (immunoglobuline pour les lymphocytes B, TCR pour les T) qui permettent au lymphocyte de s'équiper d'un récepteur et dans le cas des lymphocytes B de produire des anticorps de classes différentes.

Sélectines : molécules d'adhésion.

TCR (T Cell Receptor) : molécule utilisée par les lymphocytes T comme récepteur spécifique d'antigène.

TNF (Tumor Necrosis Factor) : principale cytokine responsable des chocs septiques et de la cachexie.

Tolérance immunitaire : non-réponse spécifique vis-à-vis d'un antigène ; la tolérance au soi prévient l'apparition d'une auto-immunité.

Transfecté : se dit d'une cellule dans laquelle on a introduit artificiellement un gène, ce qui conduit à la production d'une nouvelle protéine, soit pour produire de grandes quantités de cette protéine, soit pour modifier la fonction de la cellule.

VCAM (Vascular Cell Adhesion Molecule) : molécules d'adhésion.

Western Blot : méthode de caractérisation d'une réaction antigène-anticorps permettant d'identifier le poids moléculaire de l'antigène ce qui lui confère une meilleure spécificité que l'ELISA.

Cet ouvrage a pour ambition de rendre accessibles aux médecins praticiens les notions les plus actuelles de l'immunologie. Afin de répondre à ce besoin de connaissances, les auteurs ont pris le parti d'aller de la clinique vers la biologie en s'appuyant sur des situations familières de pratique médicale.

